

Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire

Conseils à l'officine. Le pharmacien prescripteur, par J.-P. Belon, 8^e édition, 2016. 552 pages.

Guide de thérapeutique, par L. et G. Perlemuter, 8^e édition. 2015. 2432 pages.

Pharmacie clinique et thérapeutique, par l'ANEPC, coordonné par J. Calot, S. Limat, C. Fernandez, G. Aulagner, 4^e édition. 2012. 1336 pages.

Guide du préparateur en pharmacie, 3^e édition, par B. Charpentier, F. Hamon-Lorleac'h, A. Huard, L. Ridoux, S. Chansellé, 2008. 1374 pages.

Le matériel de maintien à domicile, par J. Callanquin, C. Camuzeaux, P. Labrude, 4^e édition, collection «Abrégés de pharmacie», 2008. 360 pages.

La médication officinale. Traitement de la petite pathologie par le pharmacien, par R. Caquet, 3^e édition, collection «Abrégés de pharmacie». 2009. 216 pages.

Pharmacologie, par Y. Touitou, 11^e édition. 2007. 407 pages.

Santé publique. Médecine légale. Médecine du travail. Pharmacologie, par M.P. Tavalacci, J. Rongère, M. Coffy-Cloupet, Collège national de pharmacologie médicale (CNPM). 2014. 560 pages.

Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire

**Société Française
de Pharmacologie et de Thérapeutique**

Collège National de Pharmacologie Médicale

Coordonné par

Dr Jérémy Bellien

Pr Jean-Luc Cracowski

pour le groupe de travail de pharmacologie cardiovasculaire

Elsevier Masson



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ».

Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-75159-2

e-ISBN : 978-2-294-75232-2

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux CEDEX
www.elsevier-masson.fr

Les auteurs

Ouvrage rédigé sous l'égide de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) et du Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM).

Coordonné par :

J. Bellien et J.-L. Cracowski.

Liste des collaborateurs

- P. Ambrosi**, faculté de médecine de Marseille.
M. Andréjak, faculté de médecine d'Amiens.
D. Angoulvant, faculté de médecine de Tours.
C. Atkinson, faculté de médecine de Nancy.
C. Barau, faculté de médecine de Créteil.
P. Bedouch, centre hospitalier universitaire de Grenoble.
T. Bejan-Angoulvant, faculté de médecine de Tours.
J. Bellien, faculté de médecine de Rouen.
J. Benevent, faculté de médecine et de pharmacie de Toulouse.
A. Berreni, faculté de médecine de Toulouse.
V. Berthet, faculté de pharmacie de Paris-Descartes.
A.-L. Bourgeois, faculté de médecine de Toulouse.
P. Bousquet, faculté de médecine de Strasbourg.
P. Boutouyrie, hôpital européen Georges-Pompidou.
G. Bricca [†], faculté de médecine d'Amiens.
M.-C. Chaumais, hôpital Bécère, APHP.
J.-L. Cracowski, faculté de médecine de Grenoble.
F. Despas, faculté de médecine et de pharmacie de Toulouse.
Y. Donazzolo, Eurofins Optimed, Gières.
S. Faure, faculté de pharmacie d'Angers.
C. Funck-Bretano, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris.
F. Gueyffier, faculté de médecine de Lyon-Est.
B. Ghaleh, faculté de médecine de Créteil.
F. Lamoureux, centre hospitalier universitaire de Rouen.
S. Laporte, centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne.
B. Laviolle, faculté de médecine de Rennes.
S. Legeay, faculté de pharmacie d'Angers.
C. Lotiron, faculté de médecine et de pharmacie de Toulouse.
V. Michel, faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux.
P. Mismetti, centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne.
M. Molimard, faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux.
L. Monassier, faculté de médecine de Strasbourg.
D. Montani, hôpital de Bicêtre, APHP.
B. Muller, faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux.
A. Pathak, faculté de médecine de Toulouse.
N. Picard, pharmacologie, centre hospitalier universitaire de Limoges.
M. Plotkine, faculté de pharmacie de Paris-Descartes.
S. Pons, faculté de médecine de Créteil.
C. Ribuot, faculté de pharmacie de Grenoble.
V. Richard, faculté de médecine de Rouen.
M. Roustit, faculté de médecine de Grenoble.
J.-M. Senard, faculté de médecine de Toulouse.
D. Ternant, faculté de médecine de Tours.
Q. Timour, faculté de médecine de Lyon-Est.

Hommage au Professeur Giampiero Bricca

Giampiero,

L'émotion m'étreint souvent de ton souvenir, coloré, contrasté, amical.

Ta simplicité, ta bonne humeur, ta gentillesse, ta profondeur d'âme, ta sensibilité, ton sens de l'accueil, ton art de motiver tes troupes sans les contraindre.

Ta belle voix grave, ta belle gueule, tes chemises à carreaux, tes sandales, tes petits cigares.

Tes coups de gueule, l'aimable désordre de ton bureau.

Ton amour du partage, avec les étudiants, et tous les autres.

Ton érudition pharmacologique, ton ouverture scientifique, ton bel esprit critique.

Mon meilleur souvenir de toi restera culinaire et chaleureusement revigorant, ce plat de spaghetti all'aragosta, Da Oscar, Milano — je sais, c'est un repaire de la Ligue du Nord, mais c'était tellement bon! —, après une demi-heure de marche à la recherche d'un endroit pour nous rassasier, lors d'un de ces congrès européens d'hypertension...

Tu es parti trop tôt, en ce triste mois d'octobre 2015, tu nous manques.

La pharmacologie médicale lyonnaise est d'autant plus triste qu'elle était déjà orpheline de tes talents depuis plusieurs mois, mais nous te savions heureux. Nous n'avions pas su convaincre la gouvernance de notre grand CHU de te faire la place que tu méritais. Tu avais récemment accepté de faire profiter les pharmacologues et le CHU d'Amiens de tes qualités remarquables. Ils en étaient fort heureux et nous les comprenons. À eux aussi tu manques cruellement, comme à tous les pharmacologues médicaux de France. Nous avons décidé sans aucune hésitation, et très modestement, de te dédier ce travail collectif, en témoignage de notre affection et de notre reconnaissance.

L'ensemble des participants à cet ouvrage se joint à cet hommage.

François Gueyffier

Abréviations

AAR	Antiarythmiques	CPIC	<i>The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium</i>
ABC	<i>ATP Binding Cassette</i>	CPK	Créatine phosphokinase
AcSDKP	N-Acétyle-Ser-Asp-Lys-Pro	CYP	Cytochrome P450
ADA	<i>Anti-Drug Antibodies</i>	DAG	Diacylglycérol
ADCC	<i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>	ddl	Dépolarisation diastolique lente
ADN	Acide désoxyribonucléique	DHET	Acides dihydroxyecosatriénoïques
ADP	Adénosine diphosphate	DHP	Dihydropyridine
ADRB2	<i>Beta 2 Adrenoreceptor</i>	DPP-4	Dipeptidyl-peptidases 4
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens	ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
AMM	Autorisation de mise sur le marché	ECG	Électrocardiogramme
AMP	Adénosine monophosphate	EET	Acides époxyecosatriénoïques
AMPc	AMP cyclique	EGF	<i>Epidermal Groth Factor</i>
AMPK	<i>AMP-dependent Protein Kinase</i>	EPAC	<i>Exchange Protein directly Activated by cAMP</i>
AOD	Anticoagulants oraux directs	ESV	Extrasystole ventriculaire
AP-1	<i>Activator Protein 1</i>	ET-1	Endothéline 1
Apo	Apolipoprotéines	FAHH	Freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire
ARA II	Inhibiteurs des récepteurs AT ₁ de l'angiotensine II	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ARNm	Acide ribonucléique messenger	G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
ASI	Activité sympathomimétique intrinsèque	γ-GT	Gamma-glutamyl transférase
ATP	Adénosine triphosphate	GC	Guanylate cyclase
AUC	<i>Area Under Curve</i>	GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
AVC	Accident vasculaire cérébral	GLUT	<i>Glucose Transporters</i>
AVK	Antivitamine K	GMP	Guanosine monophosphate
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire	GMPc	GMP cyclique
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive	GP	Glycoprotéine
bpm	Battements par minute	GR	Récepteurs aux glucocorticoïdes
BSA	Bloc sino-auriculaire	GRE	<i>Glucocorticoid Response Element</i>
BSEP	<i>Bile Salt Export Pump</i>	HAHA	<i>Human Anti-Human Antibodies</i>
CACN	<i>Calcium Channel</i>	HbA1c	Hémoglobine glyquée
CAV	Conduction auriculoventriculaire	HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
CCQ	Céphalées chroniques quotidiennes	HCN	<i>Hyperpolarisation-activated Cyclic Nucleotide-gated channels</i>
CCTL	Canaux calciques de type L	HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
CDC	<i>Complement-Dependent Cytotoxicity</i>	HMG-CoA	Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A
CDR	<i>Complementarity Determining Region</i>	HNF	Héparine non fractionnée
CE₅₀	Concentration efficace médiane	5-HT	Récepteurs à la 5-hydroxytryptamine (sérotonine)
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>	HTA	Hypertension artérielle
CoA	Coenzyme A		
COX	Cycho-oxygénase		

HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire	PDE-3	Phosphodiesterase de type 3
IC50	Concentration inhibitrice médiane	PDE-5	Phosphodiesterase de type 5
ICCL	Inhibiteurs des canaux calciques lents	PDM	Potentiel diastolique maximal
IDL	<i>Intermediate Density Lipoproteins</i>	PEAR-1	<i>Platelet Endothelial Activation Receptor 1</i>
IDM	Infarctus du myocarde	PGI ₂	Prostaglandine I ₂
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	P-gp	<i>Permeability-glycoprotein</i>
IgE, IgG	Immunoglobulines E, G	PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
IL	Interleukine	PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
IMAO	Inhibiteurs de monoamine oxydase	PKA	Protéine kinase A
INR	<i>International Normalized Ratio</i>	PLA ₂	Phospholipase A ₂
IP3	Inositol-1,4,5-triphosphate	PLC	Phospholipase C
IP3R	Récepteur à l'inositol triphosphate	PMCA	<i>Plasma membrane Ca²⁺ ATPase</i>
iPTP1B	Inhibiteurs de PTP1B	PPAR	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
ITGB3	<i>Integrin beta 3 (GPIIIa)</i>	PPDP	Post-potentiels dépolarisants précoces
IV	Intraveineuse	PTP1B	Protéine tyrosine phosphatase 1B
LCAT	Lécithine-cholestérol acyl-transférase	RCPG	Récepteurs couplés aux protéines G
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>	RE	Réticulum endoplasmique
LDL-R	Récepteurs aux LDL	RTK	Récepteurs à activité tyrosine kinase
LOX-5	Lipo-oxygénase de type 5	rtPA	<i>Recombinant tissue Plasminogen Activator</i>
LPL	Lipoprotéine lipase	RyR	Récepteur de la ryanodine
M1 à M5	Récepteurs muscariniques	SC	Sous-cutanée
MABEL	<i>Minimum Anticipated Biological Effect Level</i>	SCA ST-	Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>	SCA ST+	Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST
MLCK	<i>Myosin Light Chain Kinase</i>	sEH	Époxyde hydrolase soluble
MLCP	<i>Myosin Light-Chain Phosphatase</i>	SERCA	<i>Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase</i>
MVTE	Maladie veineuse thromboembolique	SGLT	<i>Sodium Glucose Cotransporter</i>
NACO	Nouveaux anticoagulants oraux	SHP	Système His-Purkinje
NAT	N-acétyl-transférase	siRNA	<i>Small interfering RNA</i>
NAV	Nœud auriculo-ventriculaire	SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
NCX	<i>Na⁺/Ca²⁺ exchanger</i>	STEMI	<i>ST-segment Elevation Myocardial Infarction</i>
NF-kB	<i>Nuclear Factor kappa B</i>	SUR	<i>Sulfonylurea Receptor</i>
NK	<i>Natural Killer</i>	SV	Supraventriculaire
NO	<i>Monoxyde d'azote</i>	TDP	Torsades de pointes
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>	TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
NOSe	NO-synthase endothéliale	TIM	<i>Tension intramyocardique</i>
NPC1L1	<i>Niemann-Pick C1 Like 1 Protein</i>	TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
NTCP	<i>Na⁺-Taurocholate Cotransporting Polypeptide</i>	tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	TV	Tachycardie ventriculaire
OAT	<i>Organic Anion Transporters</i>	VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
OATP	<i>Organic Anion-Transporting Polypeptide</i>	VKORC1	Vitamine K époxyde réductase sous-unité C1
PA	Pression artérielle	VLDL	<i>Very Low Density Lipoproteins</i>
PAI	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène	VOC	<i>Voltage-Operated Channels</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>	vWF	<i>Facteur von Willebrand</i>
PCSK9	Proprotéine Convertase Subtilisin/kexin de type 9		

Chapitre 1

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine

Rédacteur : J.-L. Cracowski¹ Relecteur : P. Boutouyrie²

¹Faculté de médecine de Grenoble, ²Hôpital européen Georges-Pompidou

Points clés

Les médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine agissent à trois niveaux :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et augmentent les concentrations de bradykinine ;
- les antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine (ARA II) sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT₁ de l'angiotensine ;
- récemment ont été développés des inhibiteurs de la rénine.

Ces médicaments sont tous indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle, certains étant indiqués dans l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus du myocarde récent et la néphropathie protéinurique du diabète. Ils diffèrent par leurs caractéristiques pharmacocinétiques, mais comportent tous des effets indésirables communs pouvant être graves, d'où un emploi prudent dans certaines situations à risque.

Rappels physiopathologiques

Le système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine (figure 1.1) est classiquement considéré comme un système hormonal : la rénine circulante provenant des

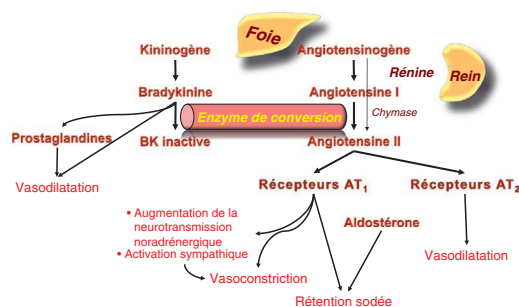


Figure 1.1. Le système rénine-angiotensine et ses effets physiologiques.

cellules juxtaglomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène produit par le foie pour produire de l'angiotensine I. Cette angiotensine I est convertie à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine endothéliale. L'angiotensine II est alors distribuée dans les organes *via* le courant sanguin et induit des réponses physiologiques. Ce système (système rénine-angiotensine extrinsèque) est responsable des principales réponses physiologiques. Cependant, il existe également un système tissulaire (système rénine-angiotensine intrinsèque) indépendant de l'enzyme de conversion de l'angiotensine circulante, responsable d'effets physiologiques tissulaires (effets sur les fonctions cardiaque, vasculaire et rénale).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une glycoprotéine comportant deux domaines homologues avec chacun un site catalytique. L'ECA est présente principalement sur la surface membranaire des cellules endothéliales, en particulier du lit vasculaire pulmonaire, mais peut être retrouvée dans le plasma. Il s'agit d'une enzyme non spécifique, dont les substrats principaux sont l'angiotensine I et la bradykinine. Il est à ce titre amusant de noter que la découverte dans les années soixante des inhibiteurs de l'ECA à partir du venin de certaines vipères était liée à leur propriété d'intensification de la réponse à la bradykinine. La conversion d'angiotensine I en angiotensine II est si rapide que la réponse pharmacodynamique de ces deux peptides n'est pas distinguable. Cependant la puissance propre de l'angiotensine I est moins de 1 % de celle de l'angiotensine II.

Certains tissus contiennent des enzymes permettant la conversion d'angiotensinogène en angiotensine I (protéases non rénine), directement en angiotensine II (cathepsine G, tonine), ou permettant la conversion, indépendamment de l'ECA, d'angiotensine I en angiotensine II (cathepsine G, chymases). Il a été en particulier mis en évidence que, dans le cœur et le rein, les chymases contribuent à la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.

Les récepteurs de l'angiotensine

Les effets de l'angiotensine II s'exercent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Les deux sous-types de récepteurs sont les récepteurs AT_1 et AT_2 . Ces deux récepteurs ont peu d'homologie de séquence.

La plupart des effets physiologiques de l'angiotensine II (cf. *infra*) sont dépendants de la stimulation des récepteurs AT_1 .

Le rôle fonctionnel des récepteurs AT_2 , considérés parfois comme des récepteurs cardioprotecteurs, est moindre, consistant en un effet antiprolifératif, proapoptotique, vasodilatateur et antihypertenseur.

Effets physiologiques

L'effet principal du système rénine-angiotensine est d'assurer la régulation à court et long terme de la pression artérielle. L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur très puissant (CE_{50} de 0,3 nM). De plus, elle est responsable d'une hypertrophie vasculaire et cardiaque, et d'une augmentation de la synthèse et du dépôt de collagène à l'origine d'une fibrose.

Mécanismes responsables de l'augmentation des résistances artérielles périphériques induite par l'angiotensine II (figure 1.1)

- Vasoconstriction directe, générale, mais plus puissante au niveau rénal.
- Augmentation de la neurotransmission adrénergique; ce phénomène est lié :
 - à l'augmentation de la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques;
 - à une inhibition de la recapture de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques;
 - à une augmentation de l'effet vasculaire de la noradrénaline.
- Augmentation des décharges sympathiques liée à un effet direct sur le système nerveux central.
- Libération d'adrénaline par la médullosurrénale.

Diminution de l'excrétion urinaire de Na^+ et augmentation de l'excrétion urinaire de K^+

Les mécanismes responsables de la modification des fonctions rénales par l'angiotensine II sont :

- un effet direct d'augmentation de la réabsorption de Na^+ par stimulation des échangeurs Na^+/K^+ du tubule proximal et du symport $Na^+/K^+/2Cl^-$ de la branche ascendante de Henlé. Cet effet permet, chez le sujet sain, le maintien d'une pression artérielle stable malgré des variations très importantes d'apport sodé; par exemple, en cas d'apport sodé faible, la rénine est libérée et l'angiotensine II agit sur le rein pour favoriser la réabsorption de Na^+ ;
- une libération d'aldostérone de la corticosurrénale, pour des concentrations d'angiotensine II n'ayant pas d'effet vasoconstricteur;

- une diminution du débit sanguin rénal par effet vasoconstricteur direct sur le système vasculaire rénal et indirect par l'augmentation du tonus sympathique systémique (lié à la stimulation du système nerveux central) et intrarénal ;
- un effet variable sur le débit de filtration glomérulaire : en effet, des effets vasoconstricteurs sur les artéioles afférentes et efférentes du glomérule s'opposent. Chez le sujet sain, l'effet résultant est relativement neutre sur le débit de filtration glomérulaire. En cas d'hypertension rénovasculaire, l'effet sur l'artéiole efférente prédomine de sorte que l'angiotensine II augmente le débit de filtration glomérulaire. Ceci

explique pourquoi un blocage brutal du système rénine-angiotensine entraîne une insuffisance rénale aiguë en cas de sténose bilatérale des artères rénales. De façon générale, quand la pression de perfusion rénale est basse, l'angiotensine II, en contractant l'artéiole efférente du glomérule, permet de maintenir un débit de filtration glomérulaire suffisant.

Médicaments existants

Les médicaments du système rénine-angiotensine sont classés en trois catégories ([tableau 1.1](#)).

Tableau 1.1. Médicaments existants et indications correspondantes.

	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque	Post-IDM récent	Néphropathie diabétique avec ou sans HTA
IEC				
Bénazépril	x			
Captopril	x	x	x	x
Cilazapril	x	x		
Énalapril	x	x		
Fosinopril	x	x		
Imidapril	x			
Lisinopril	x	x	x	x
Moexipril	x			
Périndopril	x	x	x	
Quinapril	x	x		
Ramipril	x	x		
Trandolapril	x		x	
Zofénopril	x		x	
ARA II				
Candésartan	x	x		
Éprosartan	x			
Irbésartan	x			
Losartan	x			
Olmésartan	x			
Telmisartan	x			
Valsartan	x	x	x	
Inhibiteurs de la rénine				
Aliskirène	x			

IDM, infarctus du myocarde ; HTA, hypertension artérielle.

Il n'existe pas d'exception à l'application de racines de la dénomination commune internationale :

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : « -pril » ou « -prilate » ; parmi eux, seul le captopril comporte un groupement sulfhydryl ;
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) : « -sartan » ;
- inhibiteurs de la rénine : « -kiren ».

Le [tableau 1.1](#) indique également les indications des différents médicaments. Tous sont indiqués en première intention dans l'hypertension artérielle. Les autres indications diffèrent selon le niveau de preuve obtenu dans le cadre d'essais cliniques.

Mécanisme d'action des différentes molécules

Les médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine actuellement commercialisés agissent à trois niveaux ([figure 1.2](#)) et sont abordés chronologiquement.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Ces médicaments ont deux actions :

- ils inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II : leur effet est donc d'inhiber les effets liés à la synthèse d'angiotensine II ;
- ils augmentent les concentrations de bradykinine : d'où une augmentation de la biosynthèse de certaines prostaglandines dites bradykinine-dépendantes.

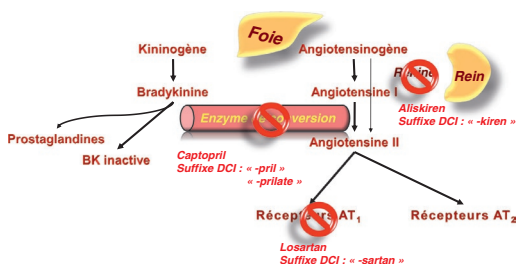


Figure 1.2. Sites d'action des médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Leur effet hypotenseur est réel mais modeste chez le sujet sain à apport sodique normal. Inversement, en cas d'activité rénine plasmatique élevée, l'effet hypotenseur est immédiat et soutenu. Cette situation est rarement rencontrée chez le sujet sain, mais sera présente chez les patients insuffisants cardiaques, les sujets traités par des natriurétiques et, à un moindre degré, chez les hypertendus essentiels.

Antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II (ARA II)

Ces médicaments sont 10 000 fois plus sélectifs pour le récepteur AT₁ que pour le récepteur AT₂. L'ordre d'affinité est le suivant : candésartan = olméstartan > irbésartan = éprosartan > telmisartan = valsartan > losartan.

Il s'agit d'inhibiteurs compétitifs ; cependant, leur antagonisme est souvent insurmontable — irréversible en présence d'angiotensine II — du fait de leur lente dissociation du récepteur. Ceci est un avantage en cas d'activation du système rénine-angiotensine et permet une relative tolérance pour les oublis de prise.

Différents facteurs distinguent les antagonistes des récepteurs AT₁ des IEC, mais restent à présent sans conséquences en termes de prise en charge thérapeutique :

- ils réduisent l'activation des récepteurs AT₁ de façon plus efficace que les IEC du fait de l'existence de voies accessoires de synthèse de l'angiotensine II (indépendamment de l'ECA) ;
- ils permettent l'activation des récepteurs AT₂ : comme les IEC, ils activent la synthèse de rénine ; cependant, l'absence de blocage de l'enzyme de conversion induit une augmentation importante des concentrations circulantes d'angiotensine II, disponible pour l'activation des récepteurs AT₂ ;
- les IEC augmentent plus les concentrations d'angiotensine I que les ARA II ;
- les IEC augmentent les concentrations d'autres substrats de l'ECA, tels que la bradykinine et le térapeptide proangiogénique AcSDKP.

Inhibiteurs de la rénine

La rénine est l'enzyme qui catalyse la formation d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène. Son inhibition empêche la formation d'angiotensine I. Les inhibiteurs de la rénine abaissent la pression artérielle, diminuent la concentration d'angiotensine I et II et d'aldostérone et, comme les IEC et ARA II, augmentent la concentration plasmatique de rénine.

Effets utiles en clinique

Hypertension artérielle

L'effet initial est corrélé à l'activité rénine plasmatique et aux concentrations d'angiotensine II, mais cette corrélation disparaît lors du traitement au long cours. Il n'y a pas d'indication de quantification de ces paramètres mais des précautions d'emploi dans les situations cliniques à activité rénine plasmatique élevée. L'effet hypotenseur est lié à une diminution des résistances artérielles périphériques et ne s'accompagne ni d'une augmentation de la fréquence cardiaque ni d'une augmentation du tonus sympathique. Une hyperkaliémie est principalement observée en cas d'insuffisance rénale, de prise concomitante de potassium ou de diurétiques épargneurs potassiques.

Les IEC et les ARA II ont une efficacité antihypertensive et une tolérance similaires dans l'HTA essentielle non compliquée. Seule les différencie la survenue d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC, cédant à l'arrêt du traitement. En revanche, le coût du traitement est en général plus élevé avec un ARA II qu'avec un IEC.

Insuffisance cardiaque

L'initiation du traitement doit être réalisée à posologie modérée et augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée, la plus proche de celle de l'AMM, sans se fonder sur l'amélioration des symptômes. L'introduction concomitante de diurétiques épargneurs potassiques doit être évitée ou réalisée avec prudence du fait du risque d'hyperkaliémie.

L'effet d'amélioration de la fonction myocardique est complexe. Les IEC induisent une réduction

de la post-charge, de la contrainte pariétale systolique et du débit cardiaque. Ils modifient également la géométrie cardiaque et réduisent la dilatation ventriculaire. Leur rôle bénéfique est établi en cas de dysfonction systolique, mais pas diastolique.

Post-infarctus du myocarde récent

Les IEC réduisent la mortalité quand le traitement est débuté dans la période post-infarctus immédiate.

Néphropathies diabétiques protéinuriques

L'effet bénéfique est indépendant de l'effet antihypertenseur et semble lié à la diminution de la filtration glomérulaire — d'où la diminution de l'atteinte glomérulaire — secondaire à la diminution de la pression artérielle et à la dilatation des artérioles efférentes du glomérule.

Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en cliniques

De nombreux IEC sont des prodrogues inactives converties en agent actif par hydrolyse hépatique. La demi-vie donnée dans le [tableau 1.2](#) correspond dans ce cas à celle du métabolite actif.

Tous les médicaments sont administrés en une prise quotidienne, sauf le captopril (deux à trois prises par jour).

Sources de variabilité de la réponse

Interactions médicamenteuses

Les interactions sont résumées dans le [tableau 1.3](#).

L'association d'un inhibiteur de la rénine avec un IEC ou un antagoniste des récepteurs AT_1 est déconseillée. Il n'existe en effet pas de bénéfice sur la morbidité cardiovasculaire mais une augmentation des effets indésirables (hyperkaliémie, hypotension artérielle et diarrhée).

Tableau 1.2. Caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments existants.

	Demi-vie	Absorption	Métabolisme	Élimination
IEC				
Bénazépril	10 h	37 %	Prodrogue	Rénale
Captopril	2 h	75 %		Rénale
Cilazapril	9 h	75 %	Prodrogue	Rénale
Énalapril	11 h	60 %	Prodrogue	Rénale
Fosinopril	12 h	35 %	Prodrogue	50 % rénale, 50 % hépatique
Imidapril	24 h	42 %	Prodrogue	50 % rénale, 50 % fèces
Lisinopril	12 h	25 %		Rénale
Moexipril			Prodrogue	50 % rénale, 50 % fèces
Périndopril	17 h	27 %	Prodrogue	Rénale
Quinapril	26 h	60 %	Prodrogue	Rénale
Ramipril	15 h	60 %	Prodrogue	50 % rénale, 50 % bile
Trandolapril	16–24 h	50 %	Prodrogue	Rénale
Zofénopril	5,5 h		Prodrogue	Rénale et biliaire
ARA II				
Candésartan	9 h	34 %	Prodrogue	Rénale et biliaire
Éprosartan	7 h	13 %	Hépatique par glucuroconjugaison	Rénale et biliaire
Irbésartan	13 h	70 %	Glucuroconjugaison et oxydation	Rénale et biliaire
Losartan	7 h	33 %	Prodrogue	Rénale et biliaire
Olmésartan	12 h	25 %	Prodrogue	Biliaire sous forme inchangée
Telmisartan	20 h	50 %		Fèces sous forme inchangée
Valsartan	9 h	23 %		Rénale et biliaire
Inhibiteurs de la rénine				
Aliskirène	40 h	2 %*	Non	Fèces, sous forme inchangée

* Réduite après un repas riche en graisse, à prendre avec un repas léger.

Tableau 1.3. Interactions médicamenteuses des médicaments du système rénine-angiotensine.

Interactions médicamenteuses	Mécanisme et conséquences de l'interaction
Sels de potassium et diurétiques épargneurs potassiques	Risque d'hyperkaliémie
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Risque majoré d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie
Diurétiques de l'anse et thiazidiques	Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale aiguë en cas de déplétion hydrosodée
Lithium	Risque d'augmentation de la lithémie par augmentation de la réabsorption proximale

Interactions non médicamenteuses

Globalement, la prise alimentaire diminue l'absorption de ces médicaments de façon modérée et variable, sans que ceci ait de conséquences pratiques.

Situations à risque ou déconseillées

- En cas d'activation du système rénine-angiotensine, il existe un risque important d'hypotension artérielle sévère, imposant la correction des facteurs associés et la prescription de doses modérées et progressives, sous surveillance clinique (pression artérielle) et biologique (kaliémie, créatininémie) : les situations classiques sont l'insuffisance cardiaque, le traitement intensif par diurétiques, les régimes désodés sévères, les états d'hypovolémie, les diarrhées ou vomissements.
- Chez les patients dont la fonction rénale dépend majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, il existe un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale aiguë : les situations classiques sont la sténose bilatérale des artères rénales, l'insuffisance cardiaque congestive sévère ou une atteinte rénale sous-jacente.
- La majorité de ces médicaments est éliminée de façon prédominante par excrétion rénale, d'où une augmentation des concentrations plasma-

tiques en cas d'insuffisance rénale : par conséquent, en cas d'insuffisance rénale, la posologie sera adaptée à la clairance de la créatininémie et la surveillance biologique (kaliémie, créatininémie) sera rapprochée du fait du risque de dégradation de la fonction rénale.

- Anesthésie : l'interruption du traitement est recommandée la veille de l'intervention, du fait du risque de majoration du risque d'hypotension artérielle.
- L'injection de produits de contraste iodés majore le risque d'insuffisance rénale aiguë et il est conseillé d'interrompre le traitement 24 heures avant.

Contre-indications

- Sténose bilatérale des artères rénales.
- Grossesse (passage placentaire) : du fait de l'hypotension artérielle fœtale, survenue d'oligamnios, de retard de croissance et de mort fœtale *in utero*, la prescription de médicaments du système rénine-angiotensine est formellement contre-indiquée.
- Allaitement (passage).
- Œdème angioneurotique avec les IEC.

Effets indésirables

Aux doses thérapeutiques

Les effets indésirables sont indiqués dans le [tableau 1.4](#).

Tableau 1.4. Effets indésirables des médicaments du système rénine-angiotensine.

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Communs			
Hypotension orthostatique ou non	Modérée	Fréquent	Une chute brutale de la pression artérielle peut survenir après la première prise en cas d'hyperactivité préalable du système rénine-angiotensine
Hyperkaliémie	Variable	Rare	Une augmentation de la kaliémie est principalement observée en cas d'insuffisance rénale, de prise concomitante de potassium ou de diurétiques épargneurs potassiques
Insuffisance rénale aiguë	Grave	Rare	Une prise en charge adaptée permet de récupérer une fonction rénale avec peu de séquelles en général
Œdème angioneurotique	Grave	Rare : 0,1 à 0,5 % sous IEC	Lié à l'accumulation de bradykinine et à l'inhibition de l'inhibiteur de la fraction C1 du complément, plus fréquente sous IEC, plus fréquente chez les sujets mélanodermes

(Suite)

Tableau 1.4. Suite.

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Fœtototoxicité	Très grave	Exceptionnel	Du fait de l'hypotension artérielle fœtale, survenue d'oligamnios, de retard de croissance et de mort fœtale La grossesse est une contre-indication formelle
Plus spécifiques des IEC			
Toux	Bénin	Fréquent : 5 à 20 % pour les IEC, 1 à 3 % sous ARA II	Toux sèche, survenant dans la semaine à 6 mois après initiation du traitement Elle est liée à l'accumulation de bradykinine et de substance P, et cesse dans les 4 jours après arrêt du traitement.
Modification du goût, rashes cutanés	Bénin	Rare	Principalement liées au captopril
Neutropénie	Grave	Rare	Principalement en cas de néphropathie associée
Spécifique de l'olmésartan			
Entéropathie grave	Grave	Exceptionnel	Imprévisible et pouvant se manifester dans un délai de plusieurs mois/années par une diarrhée sévère
Spécifique des inhibiteurs de la rénine			
Diarrhée	Bénin	Fréquent : 2,4 %	

Intoxication aiguë et surdosage

L'effet lié au surdosage est l'hypotension artérielle. En cas de surdosage, le patient sera étroitement surveillé et un traitement symptomatique sera administré.

Chapitre 2

Inhibiteurs calciques

Rédacteur : M. Roustit¹

Relecteur : M. Andréjak²

¹Faculté de médecine de Grenoble, ²Faculté de médecine d'Amiens

Points clés

Les inhibiteurs calciques sont répartis en deux grands groupes :

- les médicaments à effets sélectifs vasculaires prédominants (dihydropyridines) ;
- les médicaments ayant des effets vasculaires et cardiaques (vérapamil et diltiazem).

Ils sont indiqués dans le traitement de l'angor, de l'hypertension artérielle ou de certaines arythmies. Ils agissent au niveau des canaux calciques voltage-dépendants en freinant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cardiomyocytes. Leurs effets indésirables et leurs profils d'interactions médicamenteuses sont différents :

- les dihydropyridines, de par leurs propriétés vasodilatatrices puissantes, sont susceptibles d'entraîner un flush, des céphalées ou des œdèmes des membres inférieurs ; elles interagissent peu avec les autres médicaments ;
- le vérapamil et le diltiazem peuvent aggraver des troubles du rythme existants, de par leurs effets chronotrope et dromotrope négatifs ; par ailleurs, ce sont des inhibiteurs du CYP3A4/5 ; ces propriétés expliquent les nombreuses interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du vérapamil et du diltiazem.

Rappels physiopathologiques

Le calcium (Ca^{2+}) joue un rôle prépondérant dans le couplage excitation-contraction, qui est la transduction d'un signal électrique en message intracellulaire aboutissant à la contraction des cellules

musculaires lisses et striées, mais il est également essentiel au couplage excitation-sécrétion des hormones comme des neurotransmetteurs. Les principaux canaux calciques voltage-dépendants sont les sous-types L, N et T.

La présence et l'expression des canaux calciques de type L (CCTL) par certaines cellules, notamment les cellules musculaires lisses artérielles, les cardiomyocytes, ainsi que les cellules nodales sinuatriales et atrioventriculaires, déterminent la réponse calcique à la dépolarisation et la sensibilité aux médicaments. Ainsi, sous l'effet d'une dépolarisation membranaire, l'ouverture des CCTL favorise l'entrée du Ca^{2+} extracellulaire. L'augmentation du Ca^{2+} cytosolique conduit à la contraction des cellules musculaires lisses et cardiaques en se fixant à la troponine (cardiomyocytes) ou à la calmoduline (cellules musculaires lisses). Ces interactions permettent notamment l'interaction actine-myosine à l'origine de la contraction.

Au niveau des cardiomyocytes, l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule *via* les CCTL est insuffisante pour entraîner la contraction mais joue un rôle de signal à l'origine de la libération de plus grandes quantités de Ca^{2+} depuis le réticulum sarcoplasmique. Cette libération calcique calcium-induite est due aux récepteurs de la ryanodine (RyR). Il en résulte un accroissement rapide et transitoire de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire (dénommé *sparks*, ou « étincelles »), à l'origine de l'activation des protéines contractiles (figure 2.1).

Au niveau des cellules musculaires lisses artérielles, plusieurs mécanismes sont mis en jeu.

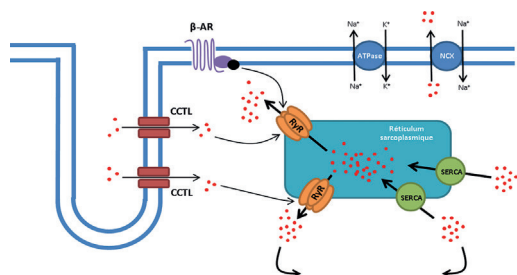


Figure 2.1. Couplage excitation-contraction dans le cardiomyocyte.

La libération calcique calcium-induite est due à l'activation par le Ca^{2+} des récepteurs de la ryanodine (RyR) insérés dans la membrane du réticulum sarcoplasmique. Les RyR sont également activés après stimulation des récepteurs β -adrénergiques (β -AR). La relaxation se fait ensuite par repompage du Ca^{2+} dans le réticulum via une Ca^{2+} -ATPase (SERCA) et une fuite extracellulaire par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX).

La dépolarisation de la membrane active l'ouverture des CCTL, accroissant la concentration de Ca^{2+} intracellulaire; ce signal entraîne l'activation de récepteurs à l'inositol triphosphate (IP_3R), qui libèrent du Ca^{2+} depuis le réticulum sarcoplasmique. Parallèlement, les canaux potassiques calcium-dépendants de large conductance (BK_{Ca}) sont activés par deux stimuli : la dépolarisation de la membrane cellulaire, ainsi qu'une modification de la concentration cytosolique de Ca^{2+} . Leur activation conduit à une ouverture des canaux, aboutissant à une sortie de K^+ et à une hyperpolarisation de la membrane. Cette hyperpolarisation diminue l'activité des canaux calciques de type L, régulant ainsi la concentration de Ca^{2+} intracellulaire et le tonus vasculaire (figure 2.2).

Médicaments existants

Les inhibiteurs calciques (figure 2.3) représentent un ensemble de médicaments que l'on peut classer en deux groupes : d'une part le vérapamil et le diltiazem, qui ont des effets vasculaires et cardiaques, et d'autre part les dihydropyridines (DHP), dont l'effet est principalement vasculaire à dose thérapeutique (tableau 2.1). Ces médicaments sont couramment qualifiés d'« inhibiteurs calciques » (parfois « calcium-bloqueurs » ou « antagonistes

calciques »), mais le terme d'« inhibiteurs des courants calciques membranaires » est plus exact. Notons enfin qu'il existe des différences importantes entre les différentes molécules, à la fois sur leurs indications, leurs effets indésirables et leur profil d'interactions médicamenteuses.

Mécanismes d'action

Les inhibiteurs calciques se lient tous aux canaux calciques de type L, plus précisément à la sous-unité α_1 , qui comporte elle-même quatre domaines composés chacun de six segments transmembranaires. Le vérapamil (une phénylalkylamine) se lie au segment 6 du domaine IV, le diltiazem (une benzothiazépine) au pont cytoplasmique reliant les domaines III et IV, et les DHP se lient aux domaines III (segment 5 et segment 6) et IV (segment 6) (figure 2.4). Cette liaison entraîne une diminution du flux calcique entrant dans la cellule.

Ces différences au niveau des sites de liaison ont un impact sur leurs effets pharmacologiques. En effet, les DHP vont préférentiellement bloquer les CCTL dans les tissus pour lesquels la différence de potentiel de membrane de repos est faible. C'est le cas des cellules musculaires lisses artérielles, plus dépolarisées au repos que les cardiomyocytes. Ceci explique l'effet vasculaire prédominant des DHP.

Propriétés pharmacologiques

Effets vasculaires

Coronaires

Tous les inhibiteurs calciques diminuent les résistances vasculaires et augmentent le débit sanguin coronaire, augmentant ainsi les apports myocardiques en O_2 . Chez le patient coronarien, les artères sténosées ayant une moindre capacité à se dilater, il existe en cas de vasodilatation intense et rapide un risque d'hémo-détournement vers les territoires irrigués par des artères coronaires saines, parfois appelé « vol coronaire ». Par ailleurs, une vasodilatation périphérique brutale augmente parallèlement

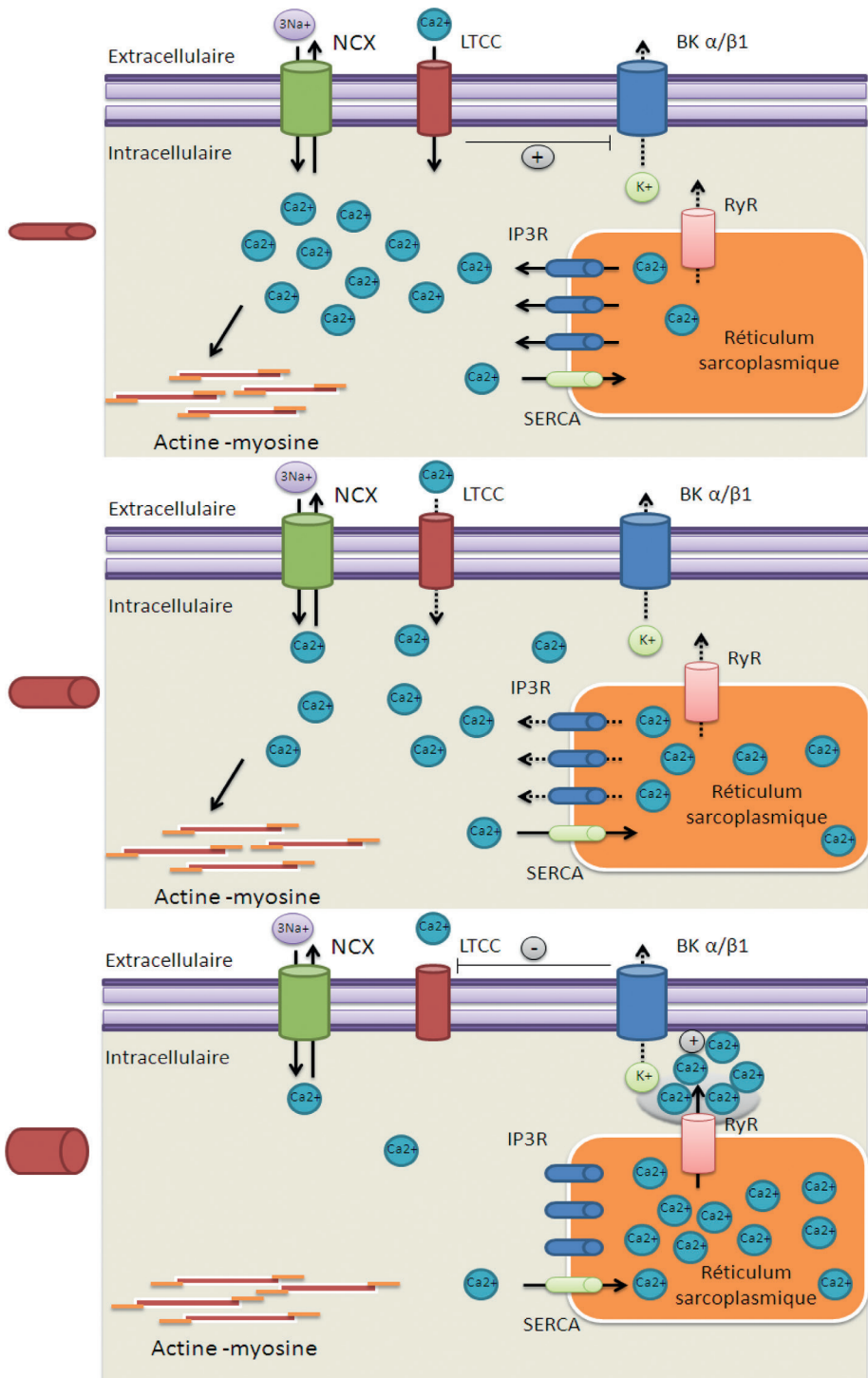


Figure 2.2. Calcium et cellule musculaire lisse.

Une dépolarisation membranaire entraîne une augmentation rapide du Ca^{2+} cytosolique à partir du réticulum sarcoplasmique, à l'origine de la contraction. Le Ca^{2+} est ensuite recapté par SERCA. La dépolarisation entraîne également une activation des canaux BKCa avec fuite de K^+ et hyperpolarisation de la membrane, qui inhibe les CCTL. Cet équilibre permet une régulation permanente du tonus vasculaire.

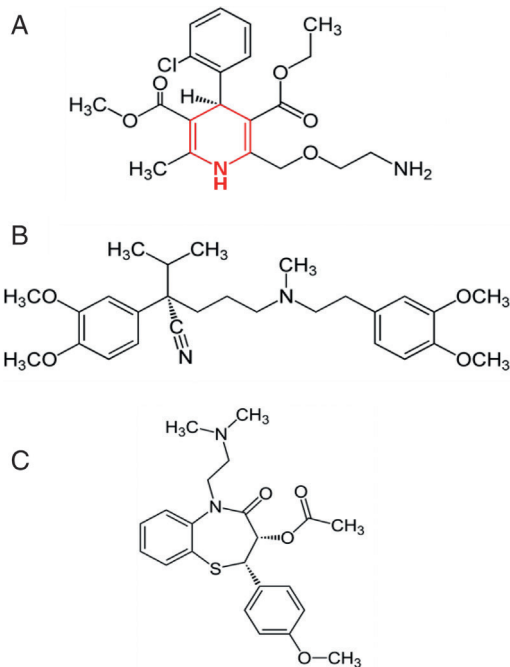


Figure 2.3. Les inhibiteurs calciques représentent un groupe chimiquement hétérogène. Les dihydropyridines partagent une structure commune (hétérocycle comportant un atome d'azote et cinq atomes de carbone, avec deux doubles liaisons).
A. Amlodipine, avec en rouge la structure dihydropyridine.
B. Verapamil. **C.** Diltiazem.

et transitoirement l'activité sympathique par stimulation du baroréflexe, ce qui se traduit par une augmentation de la charge de travail myocardique (tachycardie et augmentation de la force de contraction). Cet effet est notamment observé avec les DHP à demi-vie courte (nifédipine, par exemple), qui sont donc disponibles sous forme à libération retardée pour éviter ce phénomène délétère.

Périphériques

Les inhibiteurs calciques diminuent le tonus artériel. La vasodilatation périphérique est particulièrement marquée avec les DHP et concerne principalement les artères de résistance. La diminution des résistances vasculaires périphériques entraîne une diminution de la pression artérielle. Cette diminution de la post-charge facilite l'éjection ventriculaire gauche et diminue indirectement la consommation myocardique en O_2 . Les

Tableau 2.1. Inhibiteurs calciques disponibles en France.

DCI	Spécialités	Formes et dosages
Inhibiteurs calciques à effets vasculaires et cardiaques		
Vérapamil	Isoptine® Vérapamil générique	Formes orales : 40 mg, 120 mg, 240 mg LP Isoptine® solution injectable à 5 mg/2 ml
Diltiazem	Tildiem® (× 3/j) Bi-Tildiem® (× 2/j) Mono-Tildiem® (× 1/j) Diltiazem générique	Formes orales : 60 mg, 90 mg LP, 120 mg LP, 200 mg LP, 300 mg LP Tildiem® 25 mg et 100 mg pdr pour inj. IV
Dihydropyridines [racine DCI «-dipine»] (effets vasculaires prédominants)		
Amlodipine	Amlor® Amlodipine générique	Gél. 5 mg et 10 mg
Félopipine	Flodil® Félopipine générique	Cp. 5 mg LP
Isradipine	Icaz®	Gél. 2,5 mg et 5 mg LP
Lacidipine	Caldine®	Cp. 2 mg et 4 mg
Lercanidipine	Lercan®, Zanidip® Lercanidipine générique	Cp. 10 mg et 20 mg
Manidipine	Iperfen® Manidipine générique	Cp. 10 mg et 20 mg
Nicardipine	Loxen® Nicardipine générique	Cp. 20 mg, Gél. 50 mg LP Sol. inj. 10 mg/10 ml
Nifédipine	Adalate®, Chronadalte® Nifédipine générique	Cp. 20 mg LP Cp. 30 mg LP
Nimodipine	Nimotop®	Cp. 30 mg Sol. inj. 10 mg/50 ml
Nitrendipine	Baypress®, Nidrel® Nitrendipine générique	Cp. 10 mg et 20 mg

inhibiteurs calciques ont un effet veineux très modeste et ne modifient donc pas la précharge, contrairement aux dérivés nitrés. L'effet vasodilatateur est également présent au niveau cérébral — indication de la nimodipine pour réduire le vasospasme des artères cérébrales au cours des hémorragies méningées.

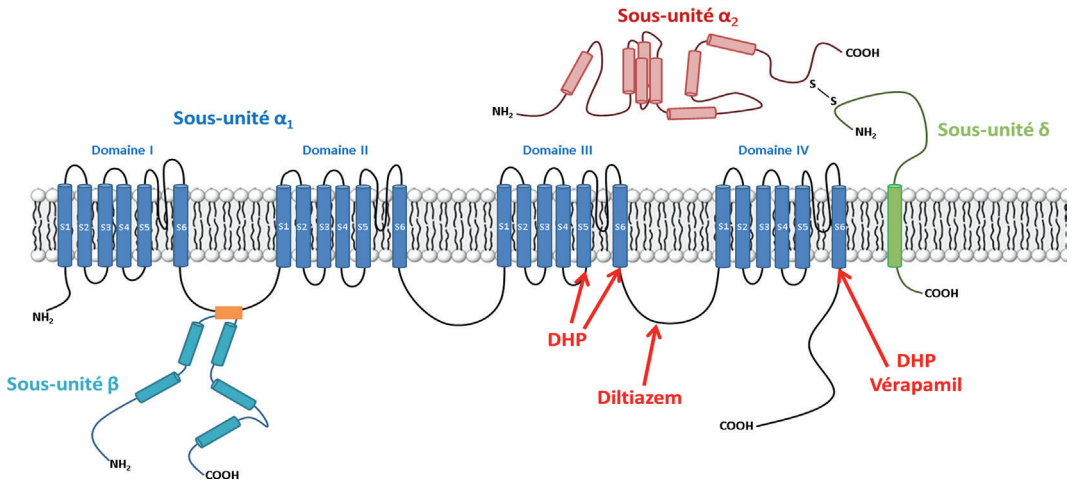


Figure 2.4. Structure du canal calcique de type L et sites de liaison des inhibiteurs calciques.

Effets cardiaques

L'action des inhibiteurs calciques sur le cardiomyocyte est à l'origine de leur effet inotrope négatif. Bien que cet effet existe pour tous les inhibiteurs calciques, il est plus marqué avec le vérapamil et le diltiazem. En effet, la vasodilatation périphérique marquée des DHP à faible dose entraîne une augmentation du tonus sympathique par mise en jeu du baroréflexe : cette activation sympathique compense alors l'effet inotrope négatif, observé pour des doses supérieures aux doses vasodilatrices ; il en résulte un effet tachycardisant, atténué par les formes à libération prolongée.

Enfin, le vérapamil et, dans une moindre mesure, le diltiazem ne diminuent pas seulement le flux calcique entrant mais allongent également la durée de la période réfractaire au niveau des cellules nodales sinuatriales et atrioventriculaires. Cela se traduit par une diminution de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) et une conduction atrioventriculaire ralentie (effet dromotrope négatif). Ce dernier effet explique leur efficacité dans le traitement des tachycardies jonctionnelles.

Ces effets cardiaques contribuent également à diminuer la consommation myocardique en O_2 .

Le **tableau 2.2** fait la synthèse de ces données.

Tableau 2.2. Synthèse.

DCI	Effets vasculaires	Effet inotrope négatif	Effet chronotrope négatif	Effet dromotrope négatif
Vérapamil	++	++	+++ (effet direct)	+++
Diltiazem	++	+	+++ (effet direct)	++
DHP	+++	+/-	0/- (effet indirect)	0

Indications

Angor

Le vérapamil et le diltiazem, ainsi que certaines DHP (amlodipine, félodipine et nifédipine) sont indiqués dans l'angor stable. Le vérapamil et le diltiazem peuvent également être utilisés dans les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST (ST-).

Les DHP à courte durée d'action, notamment la nifédipine, sont à proscrire en monothérapie : bien qu'elles puissent être associées à un β -bloquant à cause du risque de « vol coronaire » (cf. *supra*), les formes à libération immédiate sont évitées.

Le vérapamil et le diltiazem sont notamment utilisés en cas de contre-indication aux β -bloquants. Ils ne doivent pas être associés aux β -bloquants à cause du risque de bradycardie et de dépression de la fonction ventriculaire gauche.

Hypertension artérielle

Les inhibiteurs calciques font partie des cinq familles d'antihypertenseurs de première intention (diurétiques, β -bloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II). La plupart des DHP sont spécifiquement indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle.

La nicardipine par voie intraveineuse est indiquée dans le traitement de certaines urgences hypertensives (encéphalopathie hypertensive, décompensation ventriculaire gauche, pré-éclampsies sévères, etc.).

Troubles du rythme

Le vérapamil est indiqué dans les tachycardies jonctionnelles paroxystiques et certains troubles du rythme supraventriculaires. Le diltiazem injectable peut également être utilisé dans les tachycardies jonctionnelles paroxystiques.

Autres indications

La nifédipine est indiquée comme traitement symptomatique du phénomène de Raynaud, avec une efficacité moyenne.

La nimodipine est indiquée dans la prévention des déficits neurologiques par vasospasmes des artères cérébrales après hémorragie méningée.

Pharmacocinétique

Les inhibiteurs calciques sont caractérisés par une bonne absorption digestive mais avec un effet de premier passage hépatique marqué, expliquant une biodisponibilité orale moyenne.

Ils se distinguent principalement les uns des autres par des demi-vies d'élimination variables (tableau 2.3).

Tableau 2.3. Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique.

	Demi-vie	Type de cytochrome P450 (CYP) impliqué et interaction avec autres médicaments
Vérapamil	6 h	1A2 (inhibiteur), 2C8, 2C9, 3A4/5 (inhibiteur)
Diltiazem	3–4 h	2D6, 3A4/5 (inhibiteur)
Amlodipine	30–50 h	3A4/5
Lacidipine	13–19 h	3A4/5
Félodipine	11–16 h	3A4/5
Nitrendipine	8–23 h	3A4/5 (inhibiteur)
Lercanidipine	8–10 h	3A4/5
Isradipine	8 h	3A4/5
Manidipine	4–8 h	
Nifédipine	4 h	3A4/5 (inhibiteur)
Nicardipine	2–4 h	
Nimodipine	1–2 h	3A4/5

En gras : voies métaboliques majeures/inhibiteurs puissants.

Les DHP à demi-vie longue ont des taux plasmatiques qui varient plus lentement et exposent moins aux tachycardies réactionnelles. Des formes à libération prolongée (LP; tableau 2.1) sont également utilisées pour diminuer le nombre de prises quotidiennes et lisser les concentrations plasmatiques.

Les inhibiteurs calciques sont métabolisés par différents isoformes du cytochrome P450 (CYP), notamment le 3A4/5, ce qui peut donner lieu à des interactions médicamenteuses en cas d'association avec un inhibiteur de cette voie — avec un retentissement clinique souvent modeste pour les DHP. Le vérapamil et le diltiazem sont quant à eux des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 ; leur association à un médicament métabolisé par cette voie expose à un risque de surdosage de ce dernier.

Contre-indications

Elles sont énumérées dans le tableau 2.4.

Tableau 2.4. Principales contre-indications des inhibiteurs calciques.

Vérapamil	Diltiazem	DHP (sauf amlodipine)
Blocs auriculo-ventriculaires du 2 ^e et du 3 ^e degré non appareillés		Infarctus du myocarde datant de < 1 mois
Insuffisance ventriculaire gauche		Angor instable
Hypotension artérielle ou bradycardies sévères		
Dysfonctions sinusales		
Fibrillation/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White		

Effets indésirables

Ils sont indiqués dans le [tableau 2.5](#).

Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs calciques ont des profils d'interactions médicamenteuses différents. Le diltiazem et

Tableau 2.5. Principaux effets indésirables des inhibiteurs calciques.

	Vérapamil et diltiazem	DHP
Effets cardiaques		
Troubles de conduction	++	0
Insuffisance cardiaque	++	0
Bradycardies	++	0
Effets liés à la vasodilatation		
Flushes	+	++
Céphalées (début de traitement)	+	++
Cedèmes périphériques	+	++
Aggravation de l'angor	0	++ (DHP demi-vie courte, non LP)
Tachycardie	+	(formes non LP)

le vérapamil, de par leurs propriétés chronotropes et dromotropes négatives et leur effet inhibiteur du CYP3A4/5, présentent de nombreuses interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ([tableau 2.6](#)).

Tableau 2.6. Principales interactions médicamenteuses des inhibiteurs calciques avec, dans chaque cas, le risque encouru.

	Vérapamil	Diltiazem	DHP
Interactions pharmacodynamiques			
Dantrolène	Fibrillations ventriculaires		?
Antiarythmiques	Aggravation de troubles du rythme, dépression myocardique		
Médicaments bradycardisants (dont amiodarone, ivabradine, β -bloquants, digoxine)	Bradycardie excessive, de troubles de la conduction AV		
Médicaments torsadogènes (érythromycine, neuroleptiques, etc.)	Troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointe)		
Antihypertenseurs, neuroleptiques, antidépresseurs, dérivés nitrés	Majoration de l'effet hypotenseur		
Interactions pharmacocinétiques			
Dérivés de l'ergot de seigle		Surdosage en dérivés ergotés (risque de nécrose des extrémités)	
Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, etc.)	Diminution des concentrations plasmatiques de l'IC (risque de sous-dosage)		
Atorvastatine, simvastatine	Surdosage des statines avec majoration des effets indésirables dose-dépendants		
Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus)	Surdosage des immunosuppresseurs (adapter leur posologie) et surveiller leurs concentrations		
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ritonavir, macrolides, antifongiques azolés), jus de pamplemousse	Surdosage de l'IC (bradycardie)		Surdosage de l'IC (œdèmes)
Dabigatran	Surdosage du dabigatran et risque de saignement		
Diltiazem + nifédipine		Augmentation importante des concentrations de nifédipine (risque d'hypotension sévère)	

IC, inhibiteur calcique.

Contre-indication/Association déconseillée/Précautions d'emploi.

Surveillance des effets

La surveillance de l'efficacité et de la toxicité des inhibiteurs calciques est essentiellement clinique (diminution de la symptomatologie, pression artérielle, fréquence cardiaque) avec suivi de l'ECG dans certains cas (diltiazem et vérapamil, notamment).

Grossesse

En cas de découverte d'une grossesse sous inhibiteur calcique, il faut rassurer la patiente et, si la poursuite d'un inhibiteur calcique est indispensable, privilégier la prescription des inhibiteurs calciques les mieux connus chez la femme enceinte :

- nifédipine (Adalate®) en première intention ;
- nicardipine (Loxen®) ou vérapamil (Isoptine®) en deuxième intention.

Chapitre 3

Dérivés nitrés et apparentés

Rédacteur : J.-L. Cracowski¹ Relecteur : M. Plotkine²

¹Faculté de médecine de Grenoble, ² Faculté de pharmacie de Paris-Descartes

Points clés

Les dérivés nitrés sont des prodrogues sources de monoxyde d'azote (NO), augmentant les concentrations intracellulaires de GMPc. Ils agissent sur les cellules musculaires lisses, en dilatant préférentiellement les veines par rapport aux artères. Leur effet antiangineux résulte donc à la fois d'une diminution de la consommation en oxygène myocardique et d'une redistribution du débit coronaire. Les dérivés nitrés sont indiqués à titre symptomatique dans l'angine de poitrine. La trinitrine et l'isosorbide dinitrate subissent un important effet de premier passage hépatique, expliquant les formes galéniques sublinguales d'action rapide pour le traitement aigu et transdermiques pour le traitement chronique. La prise continue de dérivés nitrés est associée à une diminution très rapide (quelques heures) de l'amplitude de la plupart de leurs effets : c'est le phénomène de tolérance, nécessitant la réalisation de fenêtres thérapeutiques. Les effets indésirables les plus fréquents sont la survenue de céphalées et d'hypotension artérielle orthostatique. L'association avec un inhibiteur de phosphodiesterase de type 5 est formellement contre-indiquée.

Rappels physiopathologiques

La maladie coronarienne est caractérisée par plusieurs présentations cliniques associées à un déséquilibre entre les besoins myocardiques et l'apport en oxygène. Lorsque les besoins myocardiques en oxygène excèdent l'apport en oxygène, un épi-

sode ischémique en résulte. Les traitements existants visent soit à diminuer la consommation, soit à augmenter l'apport, soit les deux.

Angor stable

L'angor stable est la manifestation clinique d'un déséquilibre entre les apports et les besoins du myocarde en oxygène, souvent à l'effort, responsable d'une ischémie myocardique transitoire. Ce déséquilibre est le plus souvent dû à une atteinte athéromateuse sténosante des artères coronaires épicaardiques.

Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST

Le syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-) correspond aux angors instables et infarctus sous-endocardiques des anciennes définitions. Il est l'expression de la souffrance myocardique liée à l'ischémie. Son diagnostic précoce permet d'éviter l'évolution vers le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST (ST+), ou infarctus du myocarde. Il est la manifestation clinique d'une rupture ou d'une érosion d'une plaque artérielle coronaire, responsable d'une thrombose coronaire le plus souvent incomplète. La libération enzymatique de protéines de structure cardiomyocytaire (troponine T ou Ic) témoigne de signes de mort cellulaire.

Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) correspond à l'infarctus du myocarde à la phase aiguë. Il est défini sur l'ECG par un sus-décalage persistant du segment ST (en anglais STEMI pour *ST-segment Elevation Myocardial Infarction*). Le SCA ST+ correspond

à une nécrose ischémique d'une région myocardique en rapport avec une occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire.

Médicaments existants

La nitroglycérine (également dénommée trinitrine) est un liquide huileux instable qui, pur, est un puissant explosif (figure 3.1) ; elle entre dans la composition de la dynamite. Sous forme diluée, elle est utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Elle a été synthétisée en 1846 par Sobrero ; ce dernier observa que de faibles quantités placées sur la langue entraînaient des céphalées sévères. Il fut ensuite décrit que la prise empirique sublinguale de la trinitrine permettait de supprimer les crises d'angine de poitrine.

Les nitrates organiques (-C-O-NO₂) (figure 3.1) sont des esters de l'acide nitrique, tandis que les nitrites organiques (-C-O-NO) sont des esters de l'acide nitreux. Les nitrates organiques et les nitrites sont collectivement dénommés dérivés nitrés (nitrovasodilatateurs) et doivent être métabolisés pour produire du NO (donneurs indirects de NO).

Le tableau 3.1 indique les médicaments existants, ainsi que la forme galénique disponible, et leur utilisation pour le traitement aigu (action immédiate) ou chronique (action prolongée).

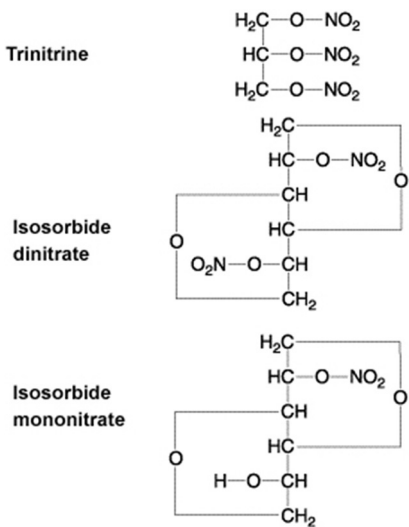


Figure 3.1. Structure chimique des dérivés nitrés.

Tableau 3.1. Médicaments existants.

	Action immédiate	Action prolongée
Dérivés nitrés		
Trinitrine	Solution pour pulvérisation buccale de 0,15, 0,30 et 0,40 mg/dose Pilule enrobée de 0,15 mg à croquer Solution pour perfusion IV à 1 mg/ml	Dispositif transdermique : 5, 10 et 15 mg/24 h
Isosorbide dinitrate	Solution pour pulvérisation buccale de 1,25 mg/dose Solution pour perfusion IV et intracoronaire de 10 mg/10 ml	Gél. de 20 mg Gél. à libération prolongée de 20, 40 et 80 mg
Isosorbide mononitrate		Gél. à libération prolongée de 20, 40 et 60 mg
Apparentés		
Nitroprussiate de sodium	Poudre et solvant pour perfusion IV	
Molsidomine		Comprimés de 2 et 4 mg
Nicorandil		Comprimés de 10 et 20 mg

Mécanisme d'action des différents molécules

Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés sont des prodrogues sources de monoxyde d'azote (NO). L'action des dérivés nitrés est donc liée à leur capacité de formation du radical libre NO. Le mécanisme exact de la dénitruration des dérivés nitrés pour libérer du NO reste incertain. Une fois produit, le NO active la guanylate cyclase soluble, augmentant les concentrations intracellulaires de GMPc. Dans les cellules musculaires lisses (figure 3.2), ceci induit la déphosphorylation des chaînes légères de la myosine et diminue la concentration intracellulaire de calcium, entraînant une relaxation musculaire lisse dans de nombreux tissus. Cette action n'est donc pas spécifique au système vasculaire. Les propriétés biochimiques des dérivés nitrés sont similaires à celle du monoxyde d'azote endogène.

Plus d'un siècle après la découverte des dérivés nitrés, les enzymes responsables de la biosynthèse de NO ont été découvertes. La biosynthèse endogène de NO est catalysée par une famille d'enzymes dénommées les NO-synthases, qui transforment la L-arginine en L-citrulline et NO. Trois isoformes de NO-synthase ont été décrites : les NO-synthases neuronale, endothéliale et inducible. L'importance du NO comme voie de signalisation biologique a conduit à la remise du prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1998 à Robert Furchgott, Louis Ignarro and Ferid Murad. Les dérivés nitrés sont des prodrogues sources de NO mais n'activent pas les NO-synthases.

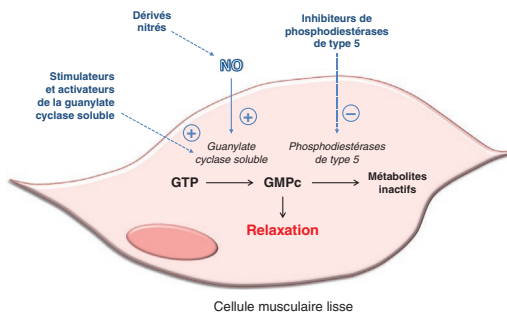


Figure 3.2. Mécanisme d'action des dérivés nitrés sur les cellules musculaires lisses.

Molsidomine

La molsidomine est également une prodrogue libérant du NO.

Nicorandil

Le nicorandil est un ester nitrate du nicotinamide. Il possède un double mécanisme d'action :

- il augmente le taux de GMPc intracellulaire, action due à la présence d'un radical nitré dans sa structure ;
- il active l'ouverture des canaux potassiques : cette activation des canaux potassiques provoque une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires entraînant un relâchement des muscles de la paroi artérielle et donc une vasodilatation artérielle ; cette vasodilatation est à l'origine d'une réduction de la post-charge ventriculaire.

Effets utiles en clinique

Les dérivés nitrés sont indiqués à titre symptomatique dans les situations suivantes :

- *l'angine de poitrine* : les dérivés nitrés sont un traitement symptomatique de la crise d'angine de poitrine. Le traitement sublingual soulage la douleur dans les 3 minutes suivant l'administration. La prise sublinguale répétée n'est pas conseillée, la persistance de la douleur devant amener à appeler le 15 ;
- *syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST* : les dérivés nitrés sont utilisés par voie intraveineuse pour diminuer la douleur, sans effet sur la mortalité. L'administration de dérivés nitrés ne doit pas limiter la prise de β -bloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ;
- *infarctus du myocarde* : la prescription est limitée à l'association à une insuffisance cardiaque congestive. L'association à un infarctus du ventricule droit doit être évitée du fait de la nécessité de maintenir les pressions de remplissage ventriculaire dans ce contexte ;
- *l'insuffisance cardiaque* : l'efficacité des dérivés nitrés est liée à la baisse de la précharge, en

particulier à la phase aiguë ; ils ne sont plus un traitement de référence dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Pharmacodynamie des effets utiles en clinique

La principale cible des dérivés nitrés est le système cardiovasculaire, leur effet antiangineux résultant à la fois d'une diminution de la consommation en oxygène myocardique et d'une redistribution du débit coronaire.

Effets hémodynamiques systémiques

Les dérivés nitrés à faible dose dilatent préférentiellement les veines par rapport aux artères. Cet effet spécifique est imparfaitement compris, mais semble lié à une augmentation de l'activité des systèmes enzymatiques transformant les dérivés nitrés en NO dans les veines par rapport aux artères. Cette veinodilatation diminue les volumes télé-diastoliques et la précharge ventriculaire (pression télé-diastolique), et modifie peu les résistances vasculaires systémiques.

Les dérivés nitrés, même à des doses ne modifiant pas la pression artérielle systémique, produisent souvent une dilatation artériolaire de la face et du cou. Ceci explique les flushes du visage, et la dilatation artériolaire méningée explique les céphalées.

Des doses plus élevées de dérivés nitrés diminuent la résistance artériolaire, d'où une hypotension artérielle systémique, avec tachycardie réflexe, pâleur, fatigue et malaise.

Effets hémodynamiques coronaires

Les principaux déterminants de la consommation en oxygène myocardique sont la tension pariétale ventriculaire gauche (dépendant de la précharge et de la post-charge), la fréquence cardiaque et la contractilité ventriculaire.

Les dérivés nitrés diminuent à la fois la pré-charge et la post-charge, du fait de l'effet respectif de dilatation veineuse et artérielle. Les dérivés nitrés à faible dose dilatent préférentiellement les artères coronaires épicardiques par rapport aux artères. De ce fait, leur effet net est de diminuer la consommation en oxygène myocardique.

En cas d'angor d'effort, la présence d'une (ou des) sténose(s) athéromateuse(s) sur les artères coronaires ne permet pas une élévation suffisante du débit à l'effort pour répondre à l'augmentation des besoins en O_2 en aval de l'obstacle. L'action bénéfique des dérivés nitrés est double :

- le débit sanguin coronaire augmente par effet vasodilatateur coronaire direct. Cet effet est prépondérant sur les troncs épicardiques, des données expérimentales ayant montré que les artères coronaires de plus de 200 μm de diamètre étaient très répondeuses, contrairement à celles de moins de 100 μm , ce qui explique l'absence de phénomène de vol coronaire. L'effet vasodilatateur existe également dans les territoires collatéraux ;
- les dérivés nitrés réduisent les besoins en oxygène du myocarde en réduisant la précharge, élément essentiel du travail cardiaque et donc des besoins en O_2 du myocarde. Par ailleurs, la réduction de la pression télé-diastolique favorise la redistribution du débit vers les zones sous-endocardiques, les plus vulnérables. À doses plus fortes, la dilatation peut porter aussi sur le lit artériel, réduisant ainsi les résistances périphériques (post-charge) : cette baisse peut contribuer à l'effet bénéfique en réduisant le travail cardiaque et donc les besoins en O_2 ; toutefois, elle peut conduire à une hypotension artérielle marquée.

Les dérivés nitrés n'exercent pas d'effet direct sur le rythme ou l'inotropisme cardiaque.

Autres effets

Les dérivés nitrés peuvent relâcher les cellules musculaires lisses de tous les tissus. Le seul effet clinique notable est la relaxation musculaire lisse du tissu digestif : relaxation de l'œsophage et diminution de sa motilité, et relaxation des canaux

biliaires et du sphincter d'Oddi. De nombreuses douleurs thoraciques atypiques liées à un spasme œsophagien ou biliaire peuvent être soulagées par un dérivé nitré de courte durée d'action.

En augmentant le GMPc des plaquettes, les dérivés nitrés inhibent l'agrégation plaquettaire. Cet effet n'est toutefois pas significatif en clinique.

Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique (tableau 3.2)

Les dérivés nitrés sont éliminés après biotransformation hépatique, avec un important effet de premier passage hépatique. Le foie contient des réductases très actives qui vont supprimer les groupes nitrates pour aboutir à des composés inactifs. La trinitrine et l'isosorbide dinitrate ont une biodisponibilité orale très mauvaise (10 à 20 %).

Par conséquent, la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique est la voie de choix pour obtenir un effet rapide. La voie transdermique permet également de s'affranchir de

l'effet de premier passage hépatique (trinitrine). Les formes galéniques consistent en un polymère imprégné de trinitrine associé à un adhésif, permettant une absorption graduelle et des concentrations stables.

Sources de variabilité de la réponse

Une notion de tolérance a classiquement été observée dans les usines chimiques d'explosifs où des ouvriers exposés à ces composés volatils décrivaient en début de semaine des céphalées et sensations de malaise disparaissant au cours de la semaine (« *monday disease* »). Pendant le week-end, la tolérance disparaissait et les symptômes réapparaissaient chaque lundi.

En médecine, la prise continue de dérivés nitrés est associée à une diminution très rapide (quelques heures) de l'amplitude de la plupart de leurs effets pharmacodynamiques, quelle que soit la voie d'administration. Cette tolérance (ou tachyphylaxie) est proportionnelle à la dose et à la durée de traitement. Le mécanisme de la tolérance est un phénomène complexe, dû à des modifications

Tableau 3.2. Caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments existants.

	Demi-vie	Absorption	Métabolisme	Élimination
Dérivés nitrés				
Trinitrine	1 à 3 min	Instantanée par voie sublinguale Par voie transdermique les concentrations plasmatiques obtenues sont constantes entre 2 et 24 h après l'application. Biodisponibilité 10 à 20 % par voie orale	Prodrogue, métabolisme hépatique	<i>Pour la voie transdermique :</i> après retrait du dispositif, les taux plasmatiques de trinitrine s'abaissent rapidement pour devenir négligeables après 1 heure environ
Isosorbide dinitrate	30 min	Instantanée par voie sublinguale Biodisponibilité 10 à 20 % par voie orale	Prodrogue, métabolisme hépatique	
Isosorbide mononitrate	5 h	Pas d'effet de premier passage hépatique Biodisponibilité 100 %	Prodrogue, métabolisme hépatique	
Apparentés				
Nitroprussiate de sodium	Très brève		Dégradé très rapidement en cyanure au niveau des érythrocytes et des tissus.	Rénale et biliaire
Molsidomine	1 à 2 h	100 %	Prodrogue	Rénale et biliaire
Nicorandil	1 h	75 %	Hépatique	Rénale et biliaire

rapides à la fois de la biotransformation et de la transduction du signal des dérivés nitrés et à l'activation de mécanismes compensatoires.

La meilleure façon de restaurer la réponse thérapeutique est d'interrompre le traitement pendant 12 heures par jour, ce qui permet de recouvrer l'efficacité.

L'habitude est donc d'enlever les patchs transdermiques la nuit.

Du fait du problème de possibilité de dépendance — spasmes coronariens et artériels digitaux décrits après l'arrêt —, il est plus prudent de ne pas arrêter brutalement les dérivés nitrés.

Cette tolérance n'existe pas pour la molsidomine et le nicorandil.

Interactions médicamenteuses

Elles sont résumées dans le [tableau 3.3](#).

Interactions non médicamenteuses

Il n'existe pas d'interaction non médicamenteuse.

Contre-indications

Contre-indications absolues

- État de choc, hypotension sévère.

Contre-indications relatives

- Cardiomyopathie obstructive.
- Infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë.
- Hypertension intracrânienne.
- Allaitement.

Effets indésirables

Aux doses thérapeutiques

Les effets indésirables des dérivés nitrés sont indiqués dans le [tableau 3.4](#).

Intoxication aiguë et surdosage

L'effet lié au surdosage est l'hypotension artérielle. En cas de surdosage, même sévère, les mesures physiques facilitant le retour veineux suffisent le plus souvent.

Tableau 3.3. Interactions médicamenteuses des dérivés nitrés.

Interactions médicamenteuses	Mécanisme et conséquence de l'interaction
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)	Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 vont augmenter les concentrations intracellulaires de GMPc en inhibant sa dégradation par ces enzymes L'association à un dérivé nitré qui active la guanylate cyclase soluble est donc synergique et expose à des risques d'hypotension artérielle sévère ou de syndrome coronarien aigu Il s'agit d'une contre-indication absolue

Tableau 3.4. Effets indésirables des dérivés nitrés.

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Céphalées	Modérée à sévère	Fréquent	Diminue habituellement en cours de traitement, ou en diminuant les doses
Hypotension orthostatique	Variable	Peu fréquent	Se manifeste par des sensations vertigineuses, des lipothymies ou, exceptionnellement, de syncopes Est souvent associée à une tachycardie réflexe
Vasodilatation cutanée avec érythème facial et bouffées de chaleur	Modérée	Peu fréquent	

La prise accidentelle de trinitrine par des enfants peut être à l'origine de méthémoglobinémie et il convient de garder ces médicaments hors de leur portée.

Surveillance des effets

La surveillance des effets pharmacodynamiques est clinique (interrogatoire pour l'effet thérapeu-

tique sur la douleur angineuse, mesure de la tension artérielle).

Il n'existe pas d'indication de suivi thérapeutique pharmacologique.

Pour aller plus loin

Les guanylates cyclases

Les guanylates cyclases sont des enzymes exprimées de façon diffuse, en particulier dans les cellules musculaires lisses vasculaires, mais aussi dans le foie, le poumon, le rein, le cerveau, la muqueuse intestinale et le placenta. Elles existent sous deux formes : la forme transmembranaire (GCp : *transmembrane particulate GC*, récepteur des peptides natriurétiques) et la forme soluble localisée dans le cytoplasme (GCs, récepteur de ligands gazeux, tels que le NO et le CO). La GCs est un hétéromère avec une sous-unité α et une sous-unité β comportant un hème dont le fer réduit Fe^{2+} est un élément clef dans la liaison au NO.

Cette enzyme peut être insensible au NO soit en cas d'oxydation du fer (Fe^{3+}), les formes réduites et oxydées de l'enzyme étant en équilibre, soit en cas d'absence de l'hème. Dans ces deux dernières conditions, l'enzyme devient insensible au NO.

La GCs est la cible indirecte des dérivés nitrés par l'intermédiaire de la libération de NO.

Deux autres classes thérapeutiques agissent sur cette enzyme (figure 3.3) :

- les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (racine DCI «-afil»), qui vont augmenter les concentrations intracellulaires de GMPc

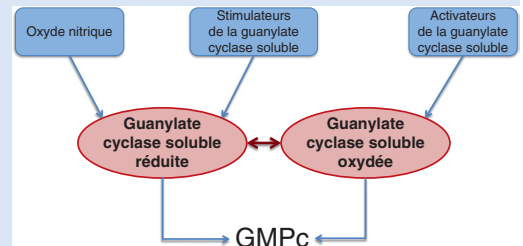


Figure 3.3. Différentes voies pharmacologiques d'activation de la guanylate cyclase soluble.

en inhibant sa dégradation ; certains médicaments sont indiqués à la demande dans la prise en charge de la dysfonction érectile et en prise chronique dans l'hypertension artérielle pulmonaire ;

- les stimulateurs et inhibiteurs de la guanylate cyclase soluble (racine DCI commune «-ciguat»). Les stimulateurs comme le riociguat augmentent la sensibilité de l'enzyme au NO et peuvent stimuler l'enzyme sous sa forme réduite. Ils présentent peu d'effets non spécifiques et ne présentent pas de tachyphylaxie. De plus, les activateurs, comme l'ataciguat ou le cinaciguat, sont actifs même lorsque l'enzyme est oxydée ou lorsque l'hème n'est plus présent.

Chapitre 4

Diurétiques

Rédacteur : M. Andréjak¹ Relecteur : L. Monassier²

¹Faculté de médecine d'Amiens, ²Faculté de médecine de Strasbourg

Points clés

Les diurétiques sont, par définition, des médicaments qui augmentent le volume des urines de 24 heures, ou *diurèse*. Cet effet est à différencier de la *pollakiurie*, qui est une augmentation du nombre des mictions. L'augmentation de la diurèse induite par ces médicaments n'est en fait, pour l'essentiel des molécules utilisées en thérapeutique et pour lesquelles le terme de diurétique est utilisé, que la conséquence de l'augmentation de l'élimination urinaire de sodium suivie de celle d'eau. Le terme de « diurétique » est consacré par l'usage alors qu'il serait préférable de parler d'« agents natriurétiques » ou de « salidiurétiques » renvoyant ainsi à leur mode d'action initial. D'ailleurs, pour certains médicaments comme les antagonistes de la vasopressine, on utilise le terme d'aquarétiques car l'augmentation de l'élimination urinaire d'eau n'est pas associée à une majoration de la natriurèse.

Rappels physiopathologiques

Dans les conditions normales, environ 99 % du sodium filtré par le glomérule est réabsorbé tout au long du tubule rénal (figure 4.1) et, en état stable, la quantité de sodium éliminée dans les urines correspond strictement aux apports.

Le tubule proximal est le siège de la réabsorption d'environ 60 % du sodium filtré et ce de façon active au moyen d'une pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ ainsi que par différentes autres pompes. L'eau suit passivement le sodium. La quantité de sodium réabsorbée à ce niveau varie en fonction de la

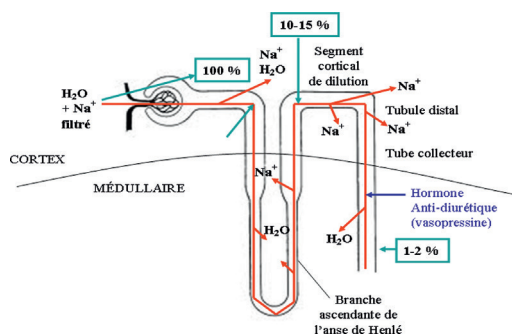


Figure 4.1. Sites de réabsorption du NaCl et de l'eau tout au long du néphron.

Les pourcentages indiqués sur ce schéma correspondent au Na^+ filtré toujours présent dans le tubule.

charge sodée filtrée. Lorsque celle-ci diminue, la quantité de sodium réabsorbé augmente.

L'anse de Henlé permet la réabsorption de 25 à 30 % du sodium filtré, principalement dans sa branche ascendante. La réabsorption du sodium fait intervenir un système de cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ situé sur la membrane apicale des cellules (figure 4.2). Celui-ci permet l'entrée de ces ions dans la cellule tubulaire, le sodium passant ensuite dans l'interstitium rénal au moyen de la pompe à sodium $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ située sur les faces latérales et basales des cellules tubulaires. Quant au potassium, il retourne dans la lumière tubulaire par un canal potassique. La partie ascendante de l'anse étant relativement imperméable à l'eau, l'urine est diluée.

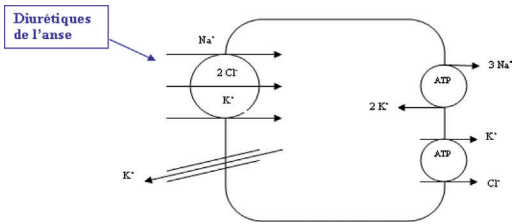


Figure 4.2. Cellule tubulaire de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

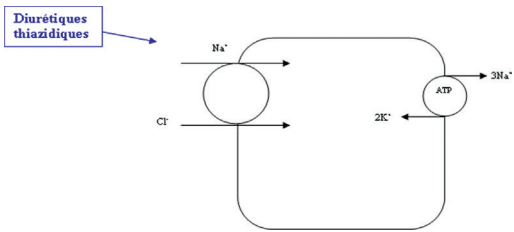


Figure 4.3. Cellule tubulaire du segment cortical de dilution.

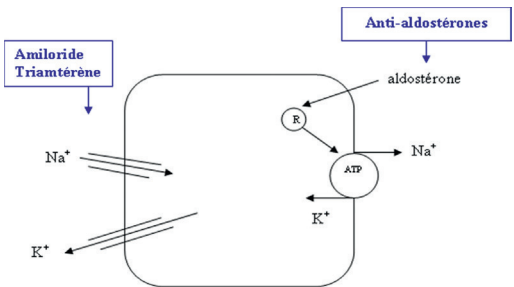


Figure 4.4. Cellule tubulaire distale.
R, récepteur aux minéralocorticoïdes.

À la fin de la branche ascendante de l'anse de Henlé, dans le cortex rénal, les urines sont hypotoniques — on parle alors de segment cortical de dilution. À ce niveau, la réabsorption du sodium fait intervenir un système de cotransport Na^+/Cl^- , le sodium sortant ensuite de la cellule tubulaire grâce à la Na^+/K^+ -ATPase de ses membranes baso-latérales (figure 4.3).

Finalement, le tubule distal est le siège d'une réabsorption de Na^+ contre des ions K^+ et H^+ , ce mécanisme étant influencé par l'aldostérone, une hormone stéroïde corticosurrénalienne (figure 4.4).

Médicaments existants

Les diurétiques constituent une classe hétérogène de médicaments. Ils sont répartis, pour ceux utilisés en pathologie cardiovasculaire, en trois grandes classes :

- les diurétiques thiazidiques et apparentés ;
- les diurétiques de l'anse ;
- les diurétiques dits « d'épargne potassique », par opposition aux deux classes précédentes qui sont hypokaliémiantes, eux-mêmes répartis en deux sous-classes :
 - les antagonistes de l'aldostérone ;
 - les diurétiques hyperkaliémiant non antagonistes de l'aldostérone.

Le tableau 4.1 reprend les différentes classes de diurétiques avec leurs principaux représentants ayant des indications cardiovasculaires.

Les diurétiques osmotiques (représentés par le mannitol) et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (représentés par l'acétazolamide), qui n'ont pas d'indication spécifique en pathologie cardiovasculaire, apparaissent dans le tableau 4.2.

Mécanisme d'action des différentes molécules

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, qui sont représentés par un seul principe actif utilisé en thérapeutique, l'acétazolamide, exercent un effet natriurétique faible. Dans le tube contourné proximal, la réabsorption du sodium passe en partie par la réabsorption de bicarbonate de sodium, processus qui fait rentrer du Na^+ dans la cellule tubulaire en échange d'ions H^+ . Dans la lumière, un ion H^+ réagit avec le HCO_3^- filtré pour former du H_2CO_3 (acide carbonique) qui est rapidement décomposé en CO_2 et H_2O sous l'effet de l'anhydrase carbonique. Suite à l'inhibition de cette enzyme par l'acétazolamide, l'acide carbonique s'accumule dans la lumière tubulaire, limitant ainsi la sécrétion d'ions H^+ et donc la réabsorption de Na^+ (via l'échangeur Na^+/H^+).

Tableau 4.1. Diurétiques à indications cardiovasculaires.

DCI	Spécialités	Formes et dosages
Diurétiques thiazidiques et apparentés		
Hydrochlorothiazide	Esidrex®(+ associations fixes avec β -bloquants, IEC, ARA II, aliskirène)	Cp. sécables 25 mg
Chlortalidone	N'existe plus qu'en association avec un β -bloquant : Logroton®	Cp. 25 mg de chlortalidone
Indapamide	Fludex® (+ associations)	Cp. 2,5 mg Cp. LP 1,5 mg
Ciclétanine	Tenstaten®	Gél. 50 mg
Diurétiques de l'anse		
Furosémide	Lasilix®	Cp. 20, 40 mg Buvable 10 mg/ml Gél. LP 60 mg Amp. inj. 20 mg IV ou IM Lasilix® spécial amp. IV 250 mg et cp. sécables 500 mg
Pirétanide	Eurélix® LP	Gél. LP 6 mg
Bumétamide	Burinex®	Cp. sécables 1, 2, 5 mg Amp. IV 2 mg
Antagonistes de l'aldostérone		
Spironolactone	Aldactone® Spiroctan®	Cp. sécables 25, 50, 75 mg
Canrénoate de potassium	Soludactone®	Flacons pour injection IV lente à 100 et 200 mg
Éplérénone	Inspira®	Cp. 25 mg et 50 mg
Diurétiques hyperkaliémiants non antagonistes de l'aldostérone		
Amiloride	Modamide®	Cp. 5 mg
Triamtérène	(antérieurement Tériam®) N'existe plus hors association à un diurétique thiazidique	
Associations diurétiques hypo- et hyperkaliémiants		
Spironolactone + altizide (diurétique thiazidique)	Aldactazine®	Cp. sécables 25 mg + 15 mg
Amiloride + furosémide	Logirène®	Cp. 5 mg + 40 mg
Amiloride + hydrochlorothiazide	Modurétic®	Cp. sécables 5 mg + 50 mg
Triamtérène + méthyclothiazide	Isobar®	Cp. sécables 150 mg + 5 mg
Triamtérène + méthyclothiazide	Prestole®	Gél. 50 mg + 25 mg

Tableau 4.2. Autres diurétiques.

	Indications thérapeutiques	Formes et dosages
Mannitol à 10 % et 20 %	Réserve à l'hôpital (traitement des hypertonies oculaires aiguës, des hypertensions intracrâniennes, des œdèmes cérébraux et dans les oliguries d'installation récentes...)	Flacons ou poches 10 g ou 20 mg/100 ml
Acétazolamide (Diamox®)	Indications dans le glaucome, le mal des montagnes (prévention) et les poussées aiguës de cœur pulmonaire chronique	Cp. sécable 250 mg Flacon pour inj. IV lente 5 ml = 500 mg

Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse agissent en bloquant le système de cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (au pôle luminal des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé). La quantité de sodium qui peut être réabsorbée à ce niveau (*via* la pompe Na^+/K^+ -ATPase sur les membranes basolatérales de ces cellules) diminue donc. Parallèlement, l'inhibition du système de cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ diminue la quantité de potassium réabsorbée à ce niveau. L'inhibition de la réabsorption de K^+ peut être liée à d'autres mécanismes, en particulier à l'augmentation de la concentration de Na^+ dans le tubule distal. Les modifications du gradient électrochimique de part et d'autre de la cellule tubulaire expliquent enfin une moindre réabsorption de calcium et de magnésium — d'où une élimination majorée de ces deux ions dans les urines.

Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques (et apparentés) agissent en inhibant le système de cotransport Na^+/Cl^- situé sur la face luminal des cellules du segment cortical de dilution. Moins de sodium rentrant dans la cellule tubulaire, celui-ci ne peut alors être ensuite réabsorbé vers l'interstitium rénal par la Na^+/K^+ -ATPase des membranes basolatérales. Ces diurétiques ont par ailleurs un effet inhibiteur (modéré) sur l'anhydrase carbonique et stimulent la réabsorption tubulaire de calcium (effet anticalciurétique).

Antagonistes de l'aldostérone

Les antagonistes de l'aldostérone agissent en entrant en compétition avec l'aldostérone sur ses récepteurs intracellulaires (récepteurs dits aux minéralocorticoïdes) situés dans les cellules épithéliales du tubule contourné distal et dans le tube collecteur. Leur effet natriurétique dépend donc des concentrations d'aldostérone (effet surtout marqué en cas d'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire). L'aldostérone stimule la réabsorption par le tubule distal de Na^+ contre des ions H^+ et K^+ en induisant une augmentation de l'expression de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{H}^+$.

Diurétiques d'épargne potassique

Les diurétiques d'épargne potassique non antagonistes de l'aldostérone agissent en bloquant le canal sodique de la membrane luminal de la cellule principale du tubule distal induit par l'aldostérone. Le sodium restant davantage dans la lumière tubulaire, le gradient électrique transépithélial est réduit, ce qui s'oppose à la sortie du potassium vers la lumière tubulaire d'où une réduction de la kaliurèse associée à l'augmentation de la natriurèse.

Propriétés pharmacologiques

L'effet natriurétique d'un diurétique peut être évalué par sa courbe dose-réponse qui permet de définir sa puissance et son efficacité. La puissance correspond à la dose nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet natriurétique maximal. L'efficacité se caractérise par l'ampleur de l'effet maximal (ou effet « plafond »), ce qui permet de définir les diurétiques à « plafond élevé » (« *high ceiling diuretics* ») qui sont les diurétiques de l'anse. Les différences de puissance correspondent aux doses nécessaires pour avoir un effet natriurétique significatif au sein d'un groupe de diurétiques — ce qui permet de définir les doses d'un diurétique à administrer pour avoir l'effet natriurétique recherché.

L'effet natriurétique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est très limité (moins de 3 à 5 % du Na^+ filtré) du fait d'une majoration de la réabsorption tubulaire plus distale.

L'effet natriurétique des diurétiques de l'anse est, en revanche, particulièrement important. Ce sont les diurétiques dont l'effet natriurétique est le plus efficace (« *high ceiling diuretics* »), permettant une excrétion rénale de 200 à 250 mmol de Na^+ en 3 à 4 heures après une administration intraveineuse de 40 mg de furosémide. Cette action natriurétique puissante est de courte durée (4–6 heures après prise orale, 3 heures après administration IV), rendant ces médicaments inutilisables pour le traitement de l'hypertension artérielle.

L'effet natriurétique des diurétiques thiazidiques et apparentés varie en fonction des doses. Au maximum de l'effet natriurétique de ces médicaments, le pourcentage de sodium filtré dont la réabsorption est inhibée ne dépasse pas 10 %. L'augmentation de la natriurèse s'accompagne d'une majoration de l'excrétion des ions Cl^- et K^+ et d'une réduction de la calciurèse.

L'effet des antagonistes de l'aldostérone dépend directement des concentrations d'aldostérone, d'où un effet natriurétique et antikaliurétique marqué en cas d'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire. À l'opposé, l'effet des diurétiques distaux non antagonistes de l'aldostérone (action tubulaire directe) ne dépend pas du niveau de sécrétion de cette hormone. Il est faible, ne s'opposant à la réabsorption que de 1 à 2 % du Na^+ filtré. L'intérêt de ces diurétiques est l'épargne potassique, en particulier dans le cadre d'une association à un diurétique hypokaliémiant.

Les principaux effets pharmacodynamiques des diurétiques à connaître pour optimiser leur utilisation thérapeutique apparaissent dans le [tableau 4.3](#).

Les effets à long terme des diurétiques ne sont plus apparents en ce qui concerne la majoration de l'excrétion hydrosodée, du fait des mécanismes d'adaptation homéostatique en particulier de la stimulation du système rénine-angiotensine conduisant à un hyperaldostéronisme secondaire. On n'observe alors plus que le maintien de la déplétion hydrosodée obtenue avec les premières doses, l'arrêt du traitement se traduisant par le retour à l'état antérieur avec reprise d'1 à 2 kg de poids corporel.

Tableau 4.3. Effets des trois principales classes de diurétiques sur la natriurèse, la kaliémie et la calciurèse.

	Effet natriurétique maximal*	Effet sur la kaliémie	Effet sur la calciurèse
Diurétiques thiazidiques	5–10 %	↓	↓
Diurétiques de l'anse	20–25 %	↓	↑
Diurétiques d'épargne potassique	1–3 %	↑	– ou ↓

* % Na^+ filtré.

La résistance aux diurétiques est un phénomène de tolérance médicamenteuse principalement observée pour des doses fortes de diurétiques de l'anse lors du traitement de l'insuffisance cardiaque. Elle se traduit par la nécessité d'une augmentation des concentrations circulantes nécessaires pour obtenir un effet natriurétique et une diminution de la réponse maximale.

Elle pourrait être expliquée par plusieurs mécanismes :

- diminution du débit sanguin rénal ;
- activation neuro-hormonale (système rénine-angiotensine-aldostérone, endothéline, vasopressine) responsable d'une augmentation de la réabsorption tubulaire de Na^+ et d'une vasoconstriction rénale ;
- réduction de la sécrétion tubulaire des diurétiques par les transporteurs d'anions (OAT, *Organic Anion Transporters*) par des médicaments comme les bêta-lactamines et les anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés simultanément ;
- hyper-réabsorption sodée par les sites tubulaires de réabsorption autres que celui ciblé par le mécanisme d'action du diurétique concerné, surtout si l'apport sodé alimentaire n'est pas réduit.

Principales caractéristiques pharmacocinétiques

Elles ne sont pas nécessairement corrélées à l'activité natriurétique des produits ou à la baisse de pression artérielle. En pratique, tous les diurétiques, à l'exception des antagonistes de l'aldostérone, doivent nécessairement être excrétés par le rein pour être présents dans l'urine tubulaire et accéder aux sites de leur action natriurétique qui sont situés sur la membrane luminale des cellules tubulaires.

Cette excrétion dans les urines permettant l'activité des diurétiques se fait par deux mécanismes :

- filtration glomérulaire (généralement réduite du fait d'une fixation protéique importante) ;
- sécrétion tubulaire proximale (par la voie de sécrétion des acides organiques).

La plupart des diurétiques passent la barrière fœto-placentaire et dans le lait maternel.

Diurétiques thiazidiques et indapamide

La résorption digestive est bonne (70–100 % de biodisponibilité orale pour la plupart des molécules). La liaison aux protéines plasmatiques est importante (45 à plus de 90 %).

La demi-vie est variable d'une molécule à l'autre : de 2,5 à plus de 24 heures L'élimination se fait par voie rénale sous forme inchangée de façon majoritaire (60–95 %), ce qui permet l'accès de ces diurétiques à leur site d'action. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie est allongée et la part rénale de l'élimination réduite, d'où une moindre efficacité.

Diurétiques de l'anse

Leur absorption après prise orale est rapide (concentration plasmatique maximale obtenue entre 30 et 50 minutes) mais incomplète (biodisponibilité de l'ordre de 50 % pour le furosémide). La fixation protéique est importante (95–98 %). L'élimination est surtout rénale (essentiellement par sécrétion tubulaire proximale), plus accessoirement biliaire. Chez l'insuffisant rénal, les diurétiques de l'anse voient leur biodisponibilité réduite et surtout la part rénale de leur élimination diminuée — compensée en partie par l'élimination biliaire qui va devenir prépondérante.

La durée d'action du furosémide et des autres diurétiques de l'anse étant courte (de l'ordre de 3 heures), des formes à libération prolongée ont donc été développées (Lasilix® LP 60 mg, Eurélix® LP).

Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone

La spironolactone, partiellement absorbée après prise orale, est fortement métabolisée. Elle subit un effet de premier passage et un cycle entérohépatique et est fortement liée aux protéines plasmatiques. L'un de ses métabolites actifs (canrénone) présente une longue demi-vie, ce qui explique son effet prolongé. Le canrénoate de potassium peut être utilisé par voie intraveineuse (Soludactone®). L'éplérénone administrée par voie orale est éliminée presque totalement par métabolisme hépatique (pas de métabolite actif).

Ce sont les seuls diurétiques pour lesquels un accès à la lumière tubulaire n'est pas nécessaire pour exercer leur activité. Leur accès à la cellule tubulaire distale se fait par les membranes basolatérales des cellules tubulaires distales à partir des capillaires péri-tubulaires.

Diurétiques hyperkaliémiants non antagonistes de l'aldostérone (amiloride et triamtérène)

Leur absorption digestive est de l'ordre de 50 % après prise orale. Leur délai d'action est d'environ 2 heures Leur fixation protéique est limitée (50 %). L'élimination est essentiellement rénale sous forme inchangée (demi-vie s'allongeant jusqu'à 100 heures en cas d'insuffisance rénale pour l'amiloride).

Le [tableau 4.4](#) reprend les principales caractéristiques pharmacocinétiques des principaux diurétiques.

Tableau 4.4. Caractéristiques pharmacocinétiques des diurétiques.

	Biodisponibilité orale	Demi-vie d'élimination	Voie d'élimination	
			Rein	Métabolisme
Hydrochlorothiazide	70 %	6–25 h	95–100 %	–
Indapamide	93 %	14–24 h	–	90–100 %
Furosémide	65 %	1 h	65 %	35 %
Bumétamide	95 %	1,5 h	65 %	35 %
Spironolactone	65 %	1,5 h	–	100 %
Éplérénone	50 %	3–5 h	5 %	95 %
Amiloride	15–25 %	24 h	100 %	–
Triamtérène	50 %	4,2 h*	100 %	–

* Mais effet prolongé.

tiques. Certains diurétiques voient leur demi-vie s'allonger de manière importante en cas d'insuffisance rénale, comme c'est le cas avec l'hydrochlorothiazide, le furosémide, l'amiloride, mais paradoxalement avec une réduction de leur effet natriurétique (moindre disponibilité intratubulaire).

Indications

Hypertension artérielle

C'est avec les diurétiques que les bénéfices d'un traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle (HTA) ont pu être démontrés pour la première fois (baisse des complications cardiovasculaires : cardiopathie ischémique, accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque). Les diurétiques thiazidiques constituent dans les recommandations actuelles l'un des traitements de première intention de l'HTA.

Le mécanisme de la baisse tensionnelle induite par les diurétiques reste mal connu. Dans un premier temps, celle-ci peut s'expliquer par la déplétion hydrosodée. Il en résulte une diminution du débit cardiaque (DC) qui conduit à la baisse de la pression artérielle ($PA = DC \times RP$). Après quatre semaines, le DC est revenu à son niveau initial, alors que la PA reste abaissée. On impute alors ce maintien d'efficacité à la baisse des résistances périphériques (RP), qui apparaît progressivement sous diurétiques en raison :

- d'un effet vasodilatateur direct des artérioles ;
- d'une augmentation de la compliance des gros troncs artériels (capacité de ceux-ci à amortir l'élévation tensionnelle lors de l'éjection ventriculaire gauche).

Les diurétiques peuvent être utilisés :

- en première intention, en particulier sous la forme d'une association fixe de diurétiques thiazidiques et de diurétiques d'épargne potassique ;
- en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante d'un traitement par une autre classe d'antihypertenseurs.

Pour ce type d'associations ont été développées des combinaisons fixes de diurétiques thiazidiques ou apparentés (surtout hydrochlorothiazide 12,5 ou 25 mg) avec :

- les β -bloquants ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;

- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ;
- l'aliskirène (inhibiteur de la rénine).

L'intérêt de ces associations repose particulièrement sur les effets opposés de leurs constituants sur la sécrétion de la rénine, majorée par les diurétiques — ce qui tend à limiter leur effet antihypertenseur — et, à l'opposé, réduite pour les médicaments des autres classes qui leur sont associés. Elles ont aussi pour objectif un meilleur contrôle de la kaliémie.

On parle d'HTA résistante lorsqu'une trithérapie antihypertensive est inefficace alors qu'elle comporte au moins un diurétique sous réserve de la vérification de l'observance.

Insuffisance cardiaque

Les diurétiques constituent, en réduisant la rétention hydrosodée, un traitement majeur de l'insuffisance cardiaque congestive quel qu'en soit le mécanisme, systolique ou diastolique.

On peut utiliser des diurétiques thiazidiques mais on préférera les diurétiques de l'anse, du fait de leur plus grande efficacité natriurétique et de la fréquence d'une insuffisance rénale fonctionnelle due à la baisse du débit cardiaque, qui constitue une source d'inefficacité des diurétiques thiazidiques. On les associe aux antagonistes des récepteurs de l'aldostérone pour les effets antifibrosants myocardiologiques de ces derniers. Leur efficacité a été démontrée tant sur le plan symptomatique que sur celui de la survie.

Le traitement diurétique s'impose dans l'insuffisance cardiaque décompensée et doit être adapté à l'importance de la rétention hydrosodée. Une fois la phase de décompensation contrôlée, les doses de diurétiques doivent être réduites.

Dans le cadre de l'œdème aigu du poumon (OAP), l'utilisation intraveineuse de diurétiques de l'anse fait partie, à côté de l'oxygénothérapie et de l'utilisation des dérivés nitrés, de la prise en charge en urgence (en l'absence d'hypotension artérielle). Ils permettent une baisse rapide (quelques minutes) des pressions capillaires pulmonaires (effet sur le retour veineux) parallèlement à l'augmentation de la diurèse.

Les diurétiques de l'anse ont une efficacité évidente sur les symptômes de décompensation d'insuffisance cardiaque avec syndrome œdémateux. Par contre, leur intérêt dans la prise en charge au long cours des patients est discutable. En effet, ces médicaments peuvent favoriser la survenue de troubles du rythme du fait de leur effet hypokaliémiant. Par ailleurs, ils sont responsables d'une activation du système rénine-angiotensine, facteur d'aggravation à long terme de l'insuffisance cardiaque. Il faudra dans la mesure du possible réduire, voire arrêter dès que cela est possible sur le plan symptomatique ce type de traitement. On le fait de façon très progressive, du fait du risque de réapparition des signes d'insuffisance cardiaque.

Les anti-aldostérone ont une indication dans l'insuffisance cardiaque évoluée (stades III et IV de la classification NYHA) en association aux autres traitements de fond de l'insuffisance cardiaque (dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les β -bloquants), avec un effet favorable démontré sur la morbi-mortalité. Leurs indications ne sont alors pas liées à leur effet diurétique mais à la prévention du remodelage myocardique du fait de l'hyperaldostéronisme secondaire associée à l'insuffisance cardiaque et facteur d'aggravation progressive de celle-ci. Dans ce but, on peut utiliser soit la spironolactone (Aldactone®) soit l'éplérénone (Inspra®), cette dernière pouvant être utilisée dans l'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction ventriculaire gauche dès le stade II. On la préférera du fait de l'absence de l'effet antiandrogénique observé avec la spironolactone et responsable de gynécomasties.

Autres indications thérapeutiques des diurétiques

- Œdèmes et ascite au cours de la cirrhose hépatique.
- Œdèmes au cours des glomérulopathies (glomérulonéphrites aiguës, syndromes néphrotiques).
- Les thiazidiques ont enfin été proposés dans le traitement de l'hypercalciurie idiopathique compliquée de lithiase rénale après échec de mesures diététiques appropriées.

Effets indésirables

Leurs effets indésirables sont pour l'essentiel d'entre eux directement la conséquence de leur mécanisme d'action. Certains sont communs à l'ensemble des classes de diurétiques et résultent d'une déplétion hydrosodée excessive, responsable d'hypovolémie et de déshydratation. D'autres sont dépendants du profil d'action tubulaire des différents diurétiques, comme les dyskaliémies ou les perturbations de l'équilibre acido-basique.

Hypovolémie

Il faut opposer deux situations :

- la réduction excessive du volume extracellulaire par déplétion sodée aiguë ;
- la déplétion sodée chronique.

Réduction excessive du volume extracellulaire par déplétion sodée aiguë

Elle peut s'observer plus particulièrement chez les patients âgés surtout de faible poids corporel. Elle est d'autant plus sévère que le diurétique utilisé possède un effet natriurétique marqué. C'est le cas essentiellement avec les diurétiques à plafond élevé (« *high ceiling diuretics* ») que sont les diurétiques de l'anse, surtout à doses élevées et qu'un régime désodé relativement strict est associé. Le risque dépend directement de l'activité natriurétique, c'est-à-dire de la dose utilisée, comme cela a été d'abord bien établi avec les diurétiques de l'anse, puis confirmé avec les diurétiques thiazidiques et apparentés. Cliniquement, il s'agit d'une déshydratation extracellulaire aiguë avec hypovolémie (augmentation de l'hématocrite, de la protidémie et de l'urée sanguine), qui se traduit cliniquement par des vertiges et une hypotension orthostatique. La fuite sodée s'accompagnant d'une fuite hydrique équivalente, la natrémie n'est pas, au moins initialement, diminuée.

La prise en charge de telles situations repose sur la recharge sodée (le plus souvent par perfusion de sérum salé isotonique).

Déplétion sodée chronique

Elle peut s'observer chez un patient au long cours sous un traitement diurétique en particulier s'il est associé à un régime désodé strict ou en cas d'association à une perte sodée extrarénale (digestive en particulier). Elle se traduit par une asthénie, des sensations vertigineuses, des crampes musculaires, une hypotension orthostatique, puis des troubles de la vigilance à type de somnolence, voire de désorientation (en cas d'hyponatémie sévère) ainsi que des nausées et des vomissements.

Biologiquement sont observées une hypochloronatrémie, une augmentation de l'hématocrite, de la protidémie et une insuffisance rénale fonctionnelle.

Hyponatrémie de dilution

Elle se rencontre plus volontiers chez des patients ayant une insuffisance cardiaque ou en cas de cirrhose décompensée avec syndrome œdémateux à un stade souvent avancé de la maladie. Paradoxalement, le capital sodé de l'organisme peut être augmenté. Il s'agit alors d'une sécrétion inappropriée de vasopressine déclenchée par l'hypovolémie relative. Les thiazidiques sont plus volontiers en cause.

Dyskaliémies

Hypokaliémie

Le risque d'hyperkaliémie concerne les diurétiques d'épargne potassique (amiloride, triamté-rène, anti-aldostérone), surtout dans les situations suivantes :

- l'association à des sels de potassium mais également (devant être à l'origine de précautions) à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ou de l'héparine ;
- le diabète sucré (par hyporéninisme-hypoaldostéronisme ainsi que par défaut d'insuline, hormone qui facilite l'entrée de potassium dans les cellules) ;
- l'insuffisance rénale, tout particulièrement chez le sujet âgé.

L'hyperkaliémie se traduit à l'ECG par des ondes T amples et pointues, puis un élargissement de l'espace QRS. Le risque est ensuite le passage en fibrillation ventriculaire pour des niveaux d'hyperkaliémie très élevés.

Hypokaliémie

Le risque d'hypokaliémie est plus fréquent et plus grave. Il doit être systématiquement évoqué avec les diurétiques qui augmentent l'excrétion urinaire de potassium : diurétiques thiazidiques et apparentés et diurétiques de l'anse. Cette hypokaliémie, souvent associée à une alcalose métabolique, peut être évoquée face à différents symptômes comme les crampes, la fatigabilité musculaire, l'asthénie. Son risque principal est essentiellement cardiaque, l'hypokaliémie étant à l'origine d'anomalies électriques se traduisant à l'ECG par l'aplatissement des ondes T, avec apparition d'ondes U, allongement de l'intervalle QT, source de torsades de pointes voire de fibrillation ventriculaire et de mort subite.

Anomalies phosphocalciques

Les diurétiques thiazidiques peuvent être à l'origine (très rarement) d'hypercalcémie par réduction de la calciurie, celle-ci pouvant survenir avec ces diurétiques plus particulièrement en cas d'hyperparathyroïdie. À l'opposé, des diurétiques de l'anse augmentent la calciurie et peuvent majorer le risque de lithiase calcique (éventuellement intra-rénale).

Acidose métabolique

Elle correspond à un effet attendu des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique mais peut aussi s'observer sous diurétiques d'épargne potassique.

Hyperuricémie

Cet effet indésirable peut concerner 3 à 5 % des patients traités de façon chronique par diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse et être à l'origine de crises de goutte articulaire. L'hyperuricémie s'explique par une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale d'acide urique du fait de la réduction de la volémie.

Effets indésirables métaboliques

Hyperglycémie

Le risque d'aggraver ou d'augmenter le risque d'apparition d'un diabète avec les thiazidiques et les diurétiques de l'anse est connu de longue date mais reste mal expliqué : diminution de la sécrétion d'insuline liée à la déplétion potassique et/ou diminution de la sensibilité tissulaire à l'insuline. Ce risque apparaît en pratique faible et seulement significatif lorsque la déplétion potassique est importante (par les diurétiques de l'anse à fortes doses).

Troubles lipidiques

Sous diurétiques thiazidiques ont été rapportées des augmentations des triglycérides et des lipoprotéines sans conséquence démontrée sur la morbi-mortalité cardiovasculaire en particulier dans l'HTA.

Autres effets indésirables

- Gynécomastie sous spironolactone liée à son effet anti-androgène associé à son effet anti-alдостерone — effet non observé avec l'éplérénone (antagonisme sélectif des récepteurs aux minéralocorticoïdes).
- Réactions d'hypersensibilité (cutanées en particulier) pouvant être observées sous diurétiques de l'anse et sous thiazidiques (réactions croisées possibles avec d'autres médicaments ayant une structure sulfamidée).
- Ototoxicité possible sous furosémide à fortes doses (surtout en cas d'association concomitante aux aminosides).

Interactions médicamenteuses

Il ne sera pas évoqué ici l'association diurétique hypo- et hyperkaliémiant, interaction favorable vis-à-vis du risque de dyskaliémie — sans que ce risque ne puisse cependant être totalement exclu en fonction du contexte clinique.

Les interactions médicamenteuses concernant les diurétiques et pouvant être à l'origine d'effets indésirables sont essentiellement liées au mécanisme d'action de ces médicaments.

Majoration du risque de dyskaliémie

Risque d'hypokaliémie

Il concerne les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques.

Il faut prendre en compte la majoration de ce risque liée à la prise d'autres médicaments potentiellement hypokaliémiant comme les laxatifs stimulants, la corticothérapie générale, certains médicaments comme l'amphotéricine B...

D'autres associations augmentent le risque des effets indésirables liés à la baisse de la kaliémie. Ce sont en particulier des médicaments qui peuvent donner des torsades de pointe (médicaments « torsadogènes ») car allongeant le temps de repolarisation ventriculaire : antiarythmiques, en particulier de classe I comme la quinidine mais également de classe III comme l'amiodarone et le D-sotalol, ainsi que des médicaments non antiarythmiques ; dans ces derniers, on retiendra les antipsychotiques en particulier de type phénothiazine et des fluoroquinolones comme la moxifloxacine.

L'association aux digitaliques doit également être considérée comme une association à risque car l'hypokaliémie majore les phénomènes d'hyperexcitabilité ventriculaire que peuvent provoquer ces médicaments.

Risque d'hyperkaliémie

Le risque d'hyperkaliémie avec les diurétiques d'épargne potassique peut être majoré en cas d'association à des médicaments majorant ce risque : bloqueurs du système rénine-angiotensine, triméthoprim (dans le Cotrimoxazole® ou Bactrim®), héparines, anti-inflammatoires non stéroïdiens...

Majoration du risque d'hyponatrémie

- Carbamazépine ou oxcarbazépine (essentiellement avec le furosémide).
- Antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS).

Bloqueurs du système rénine-angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II peuvent être à l'origine d'associations à risque même si, dans le cadre de la prise en charge de l'hypertension artérielle, ces médicaments sont souvent associés. Le risque est celui d'une chute brutale de la pression artérielle et/ou de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë lors de la mise en route de ces bloqueurs chez des patients déjà sous diurétique — et ayant donc un certain degré de diminution de la volémie, ce qui rend alors la filtration glomérulaire dépendante de l'activation du système rénine-angiotensine. Si dans l'hypertension artérielle, on souhaite associer ces deux classes thérapeutiques, il convient d'arrêter le diurétique avant de commencer le traitement par un bloqueur du système rénine-angiotensine puis de réintroduire dans un second temps le diurétique, ou de commencer le traitement bloqueur du système rénine-angiotensine seulement avec des doses faibles qui seront ensuite augmentées progressivement et sous surveillance de la fonction rénale.

Par ailleurs, les bloqueurs du système rénine-angiotensine majorent le risque d'hyperkaliémie que peuvent induire les diurétiques distaux (du fait de l'hypoaldostéronisme qu'ils induisent).

Autres interactions

Avec les AINS

Du fait d'un risque d'insuffisance rénale aiguë majoré chez certains patients à risque (patients âgés et/ou déshydratés), par accentuation de la perte d'adaptation de la filtration glomérulaire à la réduction de la perfusion rénale liée à l'hypovolémie — inhibition de la synthèse de prostaglandines qui intervient par dilatation de l'artériole afférente du glomérule dans l'adaptation de la filtration glomérulaire.

Avec le lithium

Les diurétiques peuvent être à l'origine d'un surdosage en lithium du fait d'une hyperréabsorption tubulaire proximale de cet ion — qui suit la réabsorption du sodium stimulée en cas de déplétion hydrosodée. L'association du lithium à un diuré-

tique est déconseillée. Si elle s'avère nécessaire, il importe de surveiller étroitement les concentrations circulantes de lithium.

Avec les aminosides

Majoration du risque de néphrotoxicité et d'oto-toxicité du fait d'une insuffisance rénale fonctionnelle induite par les diurétiques.

Produits de contraste utilisés en radiologie

Risque d'une insuffisance rénale aiguë en cas d'hypovolémie liée aux diurétiques : nécessité d'une réhydratation préalable avant leur administration.

Avec la metformine

Risque, en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, de déclencher une acidose lactique : ne pas associer ce médicament à un traitement diurétique en cas d'élévation de la créatininémie.

Grossesse

Les diurétiques sont déconseillés au cours de la grossesse car ils sont responsables d'une diminution de la perfusion utéro-placentaire et sont de ce fait à réserver à des situations de surcharge volémique aiguë.

Contre-indications

Thiazides

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Encéphalopathie hépatique.
- Hypokaliémie.

Diurétiques de l'anse

- Hypovolémie.
- Déshydratation.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sur obstacle au niveau des voies urinaires.

Diurétiques d'épargne potassique

- Hyperkaliémie.
- Insuffisance rénale sévère.

Chapitre 5

α -bloquants

Rédacteurs : P. Bousquet¹, L. Monassier¹

Relecteur : J.-L. Cracowski²

¹Faculté de médecine de Strasbourg, ²Faculté de médecine de Grenoble

Points clés

Les α -bloquants sont des antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques. Ils sont utilisés dans deux grandes indications : l'hypertrophie bénigne de la prostate et l'hypertension artérielle. Dans le premier cas, ils relâchent le sphincter vésical et contractent le trigone. Dans le second cas, ils inhibent le tonus sympathique et, par voie de conséquence, le tonus vasomoteur.

Dans l'hypertension artérielle, ils ne sont utilisés qu'en deuxième intention, dans les hypertensions artérielles sévères résistant aux traitements usuels. Les α -bloquants exposent toujours au risque d'hypotension et d'hypotension orthostatique, en particulier lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments antihypertenseurs, notamment vasodilatateurs.

Rappels physiopathologiques

L'adrénaline, comme l'a révélé la célèbre expérience de Dale (1906), se fixe et agit sur deux types de récepteurs, les récepteurs α -adrénergiques et les récepteurs β -adrénergiques.

Dans les synapses noradrénergiques, c'est-à-dire celles dont la noradrénaline est le neuromédiateur principal, ou dans les jonctions neuro-effectrices du système orthosympathique, il y a deux sous-types de récepteurs α -adrénergiques (figure 5.1) :

- les récepteurs du sous-type α_1 , de localisation essentiellement postsynaptique ;

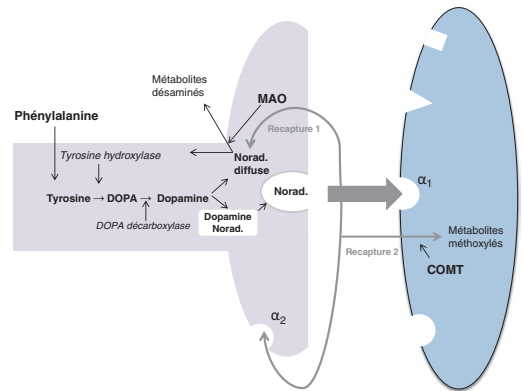


Figure 5.1. Synapse noradrénergique.

- les récepteurs du sous-type α_2 , de localisation essentiellement présynaptique .

L'adrénaline et la noradrénaline ont une affinité et une activité similaires pour les deux sous-types de récepteurs. Il existe des agonistes sélectifs de l'un ou de l'autre de ces sous-types et il en va de même pour les antagonistes, encore appelés α -bloquants ou α -bloquants.

Le récepteur α_1 -adrénergique est impliqué dans la transmission de l'information d'une terminaison axonale vers des récepteurs dendritiques et/ou appartenant au corps cellulaire d'un second élément neuronal ou encore d'une terminaison sympathique vers un organe effecteur.

Les récepteurs α_2 -adrénergiques sont impliqués dans un rétrocontrôle négatif de la libération du

neuromédiateur du système sympathique, la noradrénaline.

Les récepteurs α_1 -adrénergiques sont couplés à une phospholipase C par une protéine G_q : la stimulation des récepteurs α_1 -adrénergiques active cette phospholipase ; le résultat de cette activation est la transformation du phosphatidylinositol-bisphosphate (PIP_2) en diacylglycérol (DAG) et en inositol-triphosphate (IP_3) ; la réponse fonctionnelle de ces mécanismes est une extrusion de calcium du réticulum endoplasmique, ce qui aboutit à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et, par exemple, à une contraction des cellules musculaires lisses.

Les récepteurs α_2 -adrénergiques activent des protéines G inhibitrices (G_i) qui sont elles-mêmes

couplées à l'adénylate cyclase qu'elles inhibent ; ainsi, lors de la stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques la concentration intracellulaire d'AMPc diminue.

La répartition des récepteurs α -adrénergiques par rapport aux récepteurs β -adrénergiques est indiquée dans le [tableau 5.1](#).

Les conséquences fonctionnelles de l'activation des récepteurs α_1 -adrénergiques sont :

- une mydriase par stimulation du muscle dilateur pupillaire ;
- une augmentation de la glycogénolyse et de néoglucogénèse ;
- une contraction urétrale ;
- une activation de l'agrégation plaquettaire ;
- une vasoconstriction généralisée avec augmentation de la pression artérielle.

Tableau 5.1. Répartition des récepteurs adrénérgiques.

	Récepteurs adrénérgiques	Effets de leur stimulation
<i>Métabolisme :</i>		
Glucidique	α	Glycogénolyse hépatique
	β	Glycogénolyse musculaireAugmentation des lactates
Lipidique	β	Mobilisme des acides gras libres
<i>Vessie :</i>		
Détrusor	β	Relâchement
Trigone et sphincter	α	Contraction
Iris	α	Contraction (mydriase)
Muscles pilo-érecteurs	α	Horripilation
<i>Tractus gastro-intestinal :</i>		
Motilité gastrique	β	Diminution du péristaltisme et du tonus
Motilité intestinale	α et β	Diminution du péristaltisme et du tonus
Sphincters		
Rate	β α	Relâchement Contraction
Utérus	α et β	Contraction et relâchement respectivement
<i>Vaisseaux :</i>		
Peau et muqueuses	α	Constriction
Muscles squelettiques	α et β	Constriction et dilatation respectivement
Cerveau	α	Constriction
Coronaire	β	Dilatation
Myocarde	β	Accélération de la fréquence cardiaque Augmentation de la vitesse de conduction Augmentation de la contractilité

Les conséquences fonctionnelles de l'activation des récepteurs α_2 -adrénergiques sont :

- une diminution de l'activité du système sympathique ;
- une stimulation des systèmes de défense cellulaire ;
- une diminution de la sécrétion d'insuline.

Il existe des antagonistes α_2 -adrénergiques utilisés en recherche comme outils pharmacologiques.

La yohimbine est le seul produit ayant des activités antagonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques, commercialisé sous ce nom et le nom de Yocoral®. La yohimbine est un alcaloïde extrait de l'écorce d'un arbre africain, le *Pausinystalia yohimbe*. Cet arbre appartient à la famille des Rubiacées. L'activité pharmacologique de la yohimbine n'est pas très sélective des récepteurs α_2 -adrénergiques, puisqu'elle agit également faiblement sur les récepteurs α_1 -adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques D_2 . Elle a été utilisée de manière relativement importante dans le traitement de la dysfonction érectile, avant l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de phosphodiésterases. Elle est parfois utilisée dans le traitement de l'hypotension orthostatique. Son efficacité dans le traitement de la dysfonction érectile est relativement modeste et c'est pour cette raison qu'elle a été abandonnée.

Dans la suite de ce chapitre, nous n'envisageons plus que les antagonistes α_1 -adrénergiques.

Il y a, à ce jour, deux grandes indications de bloqueurs de récepteurs α_1 -adrénergiques : ceux qui sont utilisés dans le traitement de l'hypertrophie de la prostate et ceux qui sont utilisés dans l'hypertension artérielle.

Médicaments existants

Les produits utilisés dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont :

- l'alfuzosine, sous le nom commercial le plus connu Xatral® ou encore Urion® ;
- la tamsulosine, dont les noms commerciaux les plus courants sont Omix® ou Omexel® ; à noter : une exception, le Combodart®, qui est une association d'un α -bloquant, la tamsulosine, et de dustatéride, qui est un inhibiteur de la 5 α -réductase ;

- la térazosine, dont le nom commercial le plus fréquent est Dysalfa® ;
- la silodosine, commercialisée sous les noms de Silodyx® et de Urorec® ;
- la doxazosine, commercialisée sous le nom de Zoxan®.

Nombre de ces spécialités sont proposées sous forme de comprimés à libération prolongée.

La prazosine, sous les noms commerciaux de Minipress® et Alpress®, et la doxazosine, ou Zoxan®, sont proposées en fait dans les deux indications, urologiques et cardiovasculaires.

Le produit le plus souvent utilisé en tant qu'antihypertenseur est la prazosine, sous le nom de Minipress®.

L'urapidil, commercialisé sous les noms d'Eupressyl® et de Médiatensyl®, a une pharmacologie un peu complexe : il est surtout α -bloquant et donc vasodilatateur, mais également activateur de récepteur 5-HT_{1A} de la sérotonine dans le système nerveux central. Il n'est proposé que dans des indications cardiovasculaires.

α -bloquants dans leurs indications urologiques : l'hypertrophie bénigne de la prostate

Pharmacodynamie

Le [tableau 5.1](#) montre que l'activation des récepteurs α -adrénergiques du trigone et du sphincter vésical aboutit à leur contraction. Dès lors, leur blocage va au contraire relâcher le sphincter et le trigone. Par ailleurs, les α -bloquants diminuent, par une action intraprostatique, l'obstruction infravésicale et la pression urétrale, facilitant ainsi la miction. Chez les patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate, les α -bloquants augmentent le flux et le volume urinaux et réduisent le volume urinaire résiduel. Ces effets sont obtenus sans interaction significative avec les fonctions sexuelles.

Pharmacocinétique

Les α -bloquants utilisés dans les indications urologiques se fixent, à raison d'environ 90 %, aux protéines plasmatiques et subissent un métabolisme hépatique également important. Seuls environ 10 % sont éliminés par les urines sous forme inchangée. Les métabolites éliminés par voie digestive sont inactifs. Il n'est pas nécessaire de procéder à des ajustements posologiques en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (avec clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min).

Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent et le plus caractéristique est la contribution à une baisse de la pression artérielle, en particulier chez des malades hypertendus déjà traités pour leur hypertension. Cette hypotension peut être accompagnée de tachycardie et de palpitations et se compliquer d'hypotension orthostatique. Le réflexe barosensible a pour effecteur le système sympathique en particulier, et le fonctionnement de celui-ci va être inhibé par le médicament α -bloquant.

Par ailleurs, on notera des sensations d'asthénie et de malaise, des nausées, des douleurs abdominales, des sensations vertigineuses et des céphalées.

Interactions médicamenteuses

Évidemment, on trouve ici en premier lieu les médicaments antihypertenseurs ou tout autre médicament vasodilatateur comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, mais aussi des antidépresseurs imipraminiques, des neuroleptiques, des agonistes dopaminergiques et la lévodopa. L'association avec un ou plusieurs de ces produits peut conduire à des diminutions importantes de la pression artérielle et à des hypotensions orthostatiques.

La plupart des α -bloquants sont biotransformés par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 : les inhibiteurs puissants de ce cytochrome sont formellement

contre-indiqués, comme les dérivés imidazolés, certains antiviraux comme le ritonavir ou des antibiotiques comme l'érythromycine. De tels produits peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l' α -bloquant et donc ses effets indésirables. Pour la prazosine, malgré une biotransformation par le foie, il n'existe pas d'interaction clinique avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs des CYP.

Les contre-indications à l'usage de médicaments α -bloquants sont donc l'hypotension et l'hypotension orthostatique, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale sévère (avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et leur association à des médicaments inhibiteurs du CYP3A4.

Les médicaments α -bloquants utilisés dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont très semblables les uns aux autres. On peut juste noter quelques petites différences d'ordre pharmacocinétique. Il existe des formes à libération prolongée (LP) pour les produits dont les formes standards ont des demi-vies relativement brèves, d'environ 1,5 heure en moyenne. Les formes LP assurent une couverture thérapeutique sur l'ensemble du nyctémère.

α -bloquants dans leurs indications cardiovasculaires : l'hypertension artérielle

Pharmacodynamie

Comme le rappelle le [tableau 5.1](#), la plupart des lits vasculaires contiennent des récepteurs α -adrénergiques et reçoivent une innervation orthosympathique. La noradrénaline, libérée au niveau des jonctions neuro-effectrices, active ces récepteurs α -adrénergiques et il s'ensuit une vasoconstriction. Ce système sympathique exerce une activité permanente, nommée tonus sympathique, dont découle un état permanent de contraction des vaisseaux, surtout artériolaires, que l'on appelle le tonus vasomoteur.

Il résulte de ces considérations que le blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques au niveau de ces jonctions neurovasculaires aboutit à une inhibition, voire une abolition de ce tonus sympathique et donc du tonus vasomoteur. L'inhibition du tonus vasomoteur entraîne donc une vasodilatation que l'on pourrait dire passive, avec une baisse importante des résistances périphériques et de la pression artérielle systémique en raison de la répartition très ubiquitaire des récepteurs α -adrénergiques dans les différents lits vasculaires.

Effets indésirables

Puisqu'une des voies effectrices du réflexe barosensible est précisément le système nerveux orthosympathique à destinée vasculaire, l'hypotension orthostatique sera l'effet indésirable le plus redoutable. L'hypotension et l'hypotension orthostatique sont les deux effets indésirables qui font que ces puissants antihypertenseurs ne sont plus utilisés en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais sont réservés aux traitements des hypertensions artérielles sévères résistant aux médicaments habituellement administrés en première intention et mieux tolérés.

Pour prévenir l'hypotension orthostatique, des protocoles posologiques progressifs sont mis en œuvre et les malades sont informés de la nécessité de passer de la position couchée à la position debout en deux étapes, avec pour étape intermédiaire la position assise.

Comme l'hypotension et l'hypotension orthostatique, les autres effets indésirables sont évidemment les mêmes que ceux rencontrés lors de l'emploi de ce type de produits dans les indications urologiques. On notera que, par exception, l'effet vasodilatateur de la prazosine n'est généralement pas accompagné de tachycardie réflexe, comme l'est en général l'effet hypotenseur des vasodilatateurs. On attribue cette absence de tachycardie réflexe aux effets inhibiteurs de la prazosine sur la composante vagale du baroréflexe mais aussi à un effet bradycardisant compensateur d'origine centrale.

Pharmacocinétique

Cf. *supra* « α -bloquants dans leurs indications urologiques».

Contre-indications

Aux contre-indications évoquées dans la partie consacrée aux indications urologiques s'ajoutent :

- l'œdème pulmonaire associé aux sténoses aortiques et mitrales ;
- l'insuffisance cardiaque droite ;
- les épanchements péricardiques ;
- l'insuffisance cardiaque à débit élevé.

L'hypertension de la grossesse et l'allaitement sont des contre-indications relatives en l'absence de données spécifiques.

Chapitre 6

β -bloquants

Rédacteur : V. Berthet¹ Relecteur : J.-L. Cracowski²

¹Faculté de pharmacie de Paris-Descartes, ²Faculté de médecine de Grenoble

Points clés

Les β -bloquants agissent par le blocage des récepteurs β -adrénergiques.

Leurs principales indications sont cardiovasculaires. Ils sont utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angor, de l'insuffisance cardiaque, des troubles du rythme et en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.

Leur utilisation locale sous forme de collyre est possible pour le traitement du glaucome.

Les β -bloquants peuvent être cardiosélectifs, c'est-à-dire des antagonistes β_1 -sélectifs, ou non sélectifs. Ils peuvent présenter une activité sympathomimétique intrinsèque (ou ASI), ce qui préserve une légère stimulation des récepteurs β .

Les principaux effets indésirables des β -bloquants sont le risque de bronchoconstriction chez les patients asthmatiques, leur effet bradycardisant, le risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque — même si certains β -bloquants sont indiqués dans l'insuffisance cardiaque stable —, le risque d'hypoglycémie.

Rappels physiopathologiques

Les récepteurs β -adrénergiques sont essentiellement postsynaptiques. Ils sont de trois sous-types : β_1 , β_2 et β_3 . Ces récepteurs sont couplés à une protéine G_s qui active l'adénylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation de l'AMPc intracellulaire et l'activation de la protéine kinase A. Les récepteurs β_3 peuvent également être couplés à des protéines G_i ou G_o .

Les récepteurs β_1

Les récepteurs β_1 sont principalement localisés au niveau du cœur. Leur stimulation entraîne des effets inotrope et chronotrope positifs, avec augmentation du débit cardiaque et des besoins en oxygène.

Les récepteurs β_1 sont également présents au niveau du rein, sur les cellules juxtaglomérulaires. Leur activation provoque une libération de rénine.

Les récepteurs β_2

Les récepteurs β_2 sont exprimés au niveau des cellules musculaires lisses des voies respiratoires, des vaisseaux sanguins et au niveau utérin. Leur stimulation entraîne une relaxation musculaire qui se traduit donc par une bronchodilatation, une vasodilatation et un relâchement utérin.

Les récepteurs β_2 sont également exprimés au niveau du foie et des muscles squelettiques. Ils sont responsables d'une activation de la glycogénolyse.

Les récepteurs β_3

Les récepteurs β_3 sont localisés principalement sur les adipocytes. Leur activation stimule la lipolyse.

Médicaments existants

Les β -bloquants (tableau 6.1) se distinguent principalement par leur sélectivité relative pour les récepteurs β_1 et β_2 , la présence ou non d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), leur capacité d'induire une vasodilatation (par action α -bloquante, β_2 -agoniste, de production de monoxyde d'azote ou antioxydante). Enfin, certains possèdent une activité stabilisante de membrane.

Mécanismes d'action

Les β -bloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques.

Les β -bloquants sont classés en fonction de leur sélectivité relative pour les récepteurs β_1 et β_2 . Certains β -bloquants bloquent sélectivement les récepteurs β_1 et sont qualifiés de β -bloquants cardiosélectifs. D'autres, en revanche, sont non sélec-

tifs et bloquent les récepteurs β_1 et β_2 . Cette sélectivité β_1 permettrait de préserver l'activation des récepteurs β_2 et de limiter les effets liés à leur blocage, notamment les effets bronchoconstricteur et vasoconstricteur. Cependant, cette sélectivité est relative et dose-dépendante et, par précaution, tous les β -bloquants présentent les mêmes contre-indications.

Un certain nombre de β -bloquants possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), c'est-à-dire qu'ils sont agonistes partiels des récepteurs β . Cette faible activité β -mimétique permet de limiter leur effet bradycardisant et les risques d'aggravation des phénomènes de Raynaud.

Certains β -bloquants comme le propranolol et l'acébutolol sont « stabilisateurs de membrane » ; cependant, cet effet ne semble pas contribuer à leurs propriétés thérapeutiques observées en clinique. En revanche, le sotalol est un β -bloquant non sélectif particulier, prolongeant le potentiel d'action cardiaque en inhibant I_{Kr} et allongeant l'intervalle QT. Il est utilisé comme antiarythmique.

Certaines molécules possèdent des propriétés vasodilatrices et sont parfois appelées β -bloquants de troisième génération : ainsi, le labétalol est un antagoniste non sélectif β et α_1 ; le carvedilol est antagoniste non sélectif β et α_1 , et possède des effets antioxydants et anti-inflammatoires ; le nébivolol augmente la production endothéliale de monoxyde d'azote par agonisme β_3 ; le céliprolol est un agoniste partiel β_2 .

Tableau 6.1. Classification des β -bloquants.

Indications cardiovasculaires	
β -bloquants non sélectifs sans ASI	Propranolol Nadolol Sotalol Tertatolol Timolol Labétalol Carvédilol
β -bloquants non sélectifs avec ASI	Oxyprenolol Cartéolol Pindolol
β_1 -bloquants cardiosélectifs sans ASI	Aténolol Bétaxolol Bisoprolol Métoprolol Esmolol Nébivolol
β_1 -bloquants cardiosélectifs avec ASI	Acébutolol Céliprolol
Antiglaucomeux	
β -bloquants utilisés sous forme de collyre	Bétaxolol Cartéolol Métipranolol Timolol Lévobunolol

ASI, activité sympathomimétique intrinsèque.

Effets cardiovasculaires

Les β -bloquants, administrés de façon chronique, diminuent la pression artérielle chez le patient hypertendu. Les mécanismes impliqués dans ces effets antihypertenseurs, qui ne sont pas encore complètement élucidés, incluent :

- une diminution du débit cardiaque, grâce aux effets chronotrope et inotrope négatifs ;
- des effets inhibiteurs sur le système rénine-angiotensine, par réduction de la sécrétion de rénine ;
- une inhibition du tonus sympathique par effet central qui a été suggérée, mais le niveau de preuve est faible.

L'administration au long cours est associée à une diminution des résistances vasculaires périphériques, contribuant ainsi à l'effet antihypertenseur. La pertinence clinique de l'activité vasodilatatrice spécifique de certains β -bloquants reste à confirmer.

En revanche, les β -bloquants n'abaissent pas aux doses thérapeutiques la pression artérielle normale chez les individus en bonne santé.

Le blocage des récepteurs β_1 , par la baisse de la fréquence et donc du débit cardiaque, diminue la consommation en oxygène du myocarde au repos et à l'effort. Ainsi, les β -bloquants sont indiqués dans le traitement de l'angor.

Les β -bloquants constituent la classe II des médicaments antiarythmiques selon la classification de Vaughan-Williams. Le propranolol et le timolol sont principalement utilisés. Le sotalol appartient quant à lui à la classe III des antiarythmiques.

Les β -bloquants représentent le traitement de première intention pour le glaucome chronique à angle ouvert. Les mécanismes de la diminution de la pression intraoculaire ne sont pas connus mais semblent liés à une réduction de la production d'humeur aqueuse et à une stimulation de son élimination.

Effets utiles en clinique

Les β -bloquants ont de nombreuses indications et sont principalement utilisés pour le système cardiovasculaire.

Indications cardiovasculaires

Hypertension artérielle

Les β -bloquants représentent une des cinq classes thérapeutiques qui peuvent être prescrites en première intention pour le traitement de l'hypertension artérielle. Ils sont plus spécialement indiqués chez les patients hypertendus présentant une coronaropathie. Chez les sujets âgés, ils sont moins efficaces que les autres classes pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

Angor

Il a été montré que l'utilisation des β -bloquants dans l'angor stable améliore les symptômes.

Troubles du rythme

Grâce à leur large spectre d'application clinique et leur sécurité bien établie, les β -bloquants sont des antiarythmiques largement utilisés pour le traitement des arythmies supraventriculaires et ventriculaires.

Infarctus du myocarde

Les β -bloquants sont indiqués dans la prévention des récides d'infarctus du myocarde. Il a été montré qu'ils réduisent la mortalité et augmentent la survie post-infarctus.

Insuffisance cardiaque

Seuls quatre β -bloquants sont indiqués pour le traitement de l'insuffisance cardiaque : le métoprolol, le bisoprolol, le carvedilol et le nébivolol. Le traitement est initié à très faible dose (1/10^e de la dose finale) par un médecin ayant une expérience dans l'insuffisance cardiaque, puis augmenté progressivement par paliers avec surveillance de la fonction cardiaque.

Autres indications

- Cardiomyopathie hypertrophique.
- Glaucome (administration locale sous forme de collyre).
- Thyrotoxicose : traitement adjuvant.
- Traitement des manifestations somatiques de l'anxiété (tachycardie et tremblements).
- Migraine : traitement prophylactique (aténolol, propranolol).
- Traitement préventif des ruptures de varices œsophagiennes.

Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique

Elles sont résumées dans le [tableau 6.2](#).

La plupart des β -bloquants sont bien absorbés par voie orale. Le pic de concentration est atteint entre 1 et 3 heures après l'ingestion.

Le propranolol présente un important effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité

Tableau 6.2. Caractéristiques pharmacocinétiques.

Médicaments	Demi-vie	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
β-bloquants non sélectifs					
Propranolol	3–5 h	25 %	Fixation protéique à 90 % Vd = 4 l/kg	Métabolisme hépatique important Métabolite actif = 4-hydroxypropranolol Grande variabilité interindividuelle	Métabolites urinaires
Nadolol	20 h	35 %		Peu métabolisé	Urinaire
Timolol	3–5 h	50 %		Très métabolisé	
Pindolol	3–4 h	75 %		Métabolisé à 50 %	
Labétalol	4–6 h	30 %			
Carvédilol	7–10 h	30 %		Métabolisé	
β-bloquants cardiosélectifs					
Métoprolol	3–4 h	40 %		Très métabolisé	
Aténolol	5–8 h	50 %			Urinaire
Esmolol	10 min	–	Vd = 2 l/kg		
Acébutolol	2–4 h	40 %		Très métabolisé Métabolite actif = diacétolol	

Vd, volume de distribution.

est relativement faible. La proportion de propranolol atteignant la circulation systémique augmente avec la dose ingérée, ce qui suggère que le métabolisme hépatique pourrait être saturable. Comme cet effet de premier passage varie selon les individus, il existe une grande variabilité des concentrations plasmatiques selon les patients après une administration orale. Pour les mêmes raisons, la biodisponibilité de la plupart des β-bloquants est relativement variable d'un individu à l'autre, sauf pour le bétaxolol, le pentubotolol, le pindolol et le sotalol.

Les β-bloquants sont rapidement distribués et présentent de larges volumes de distribution. Le propranolol est lipophile et traverse la barrière hémato-encéphalique. La plupart des β-bloquants ont des demi-vies de l'ordre de 3 à 10 heures, sauf l'esmolol qui présente une demi-vie de 10 minutes. Le propranolol et le métoprolol sont largement métabolisés par le foie. Le génotype du CYP2D6 est un déterminant majeur de la clairance plasmatique du métoprolol. L'aténolol, le céliprolol et le pindolol sont moins métabolisés. Le nadolol est excrété de façon intacte dans les urines et présente la plus longue demi-vie (jusqu'à 24 heures).

Sources de variabilité de la réponse

L'insuffisance hépatique modifie la biodisponibilité des β-bloquants très métabolisés, tel que le propranolol.

L'insuffisance rénale risque de retarder l'élimination des β-bloquants à élimination urinaire, donc notamment d'allonger la demi-vie du nadolol.

Le risque de bronchoconstriction est dangereux pour les patients asthmatiques ou présentant une maladie pulmonaire obstructive, pour qui les β-bloquants sont contre-indiqués. Une aggravation de ces pathologies est possible.

La bradycardie est un effet indésirable attendu. Les troubles de conduction atrioventriculaires peuvent aller jusqu'à un bloc auriculoventriculaire.

L'utilisation des β-bloquants entraîne un risque de majoration de l'hypoglycémie chez les diabétiques, d'une part du fait du blocage de la glycogénolyse (récepteurs β₂ hépatiques) et, d'autre part, car les effets de la réponse sympathique à l'hypoglycémie (tachycardie, tremblements) sont masqués par l'utilisation des β-bloquants.

Le traitement par β -bloquants peut entraîner un risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Un effet indésirable fréquent est le refroidissement des extrémités et le phénomène de Raynaud, qui résultent probablement d'une diminution de la vasodilatation des vaisseaux cutanés.

Les patients traités par β -bloquants se plaignent souvent de la sensation de fatigue, qui pourrait être une conséquence de la réduction du débit cardiaque.

Il peut apparaître un effet rebond à l'arrêt brutal du traitement par β -bloquant : tachycardie, hypertension artérielle, sueurs, nervosité, risque de mort subite chez le coronarien. En pratique, une diminution progressive des doses jusqu'à l'arrêt du traitement doit être effectuée.

Il est à noter qu'après administration sous forme de collyre, une absorption par les muqueuses oculaire et nasale est possible. La diffusion dans l'organisme entraîne un risque de bradycardie et d'asthme, surtout chez la personne âgée.

D'autres effets indésirables sont les insomnies et cauchemars, surtout avec les β -bloquants liposolubles tels que le propranolol, qui passe facilement la barrière hémato-encéphalique.

Contre-indications

Les β -bloquants présentent les contre-indications absolues suivantes :

- bronchopneumopathie chronique obstructive et asthme ;
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement ;
- bradycardie (<50 battements par minute) ;
- blocs auriculoventriculaires des deuxième et troisième degrés non appareillés ;
- angor de Prinzmetal ;
- phénomène de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, dans leurs formes sévères ;
- phéochromocytome non traité ;
- hypotension.

Surveillance des effets

La surveillance des effets est clinique, en particulier par la mesure de la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

Chapitre 7

Médicaments antiarythmiques : généralités

Rédacteur : Q. Timour¹ Relecteurs : C. Ribuot², C. Funck-Bretano³

¹Faculté de médecine de Lyon-Est, ²Faculté de pharmacie de Grenoble, ³Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris

Points clés

Une arythmie indique une irrégularité du rythme cardiaque en rapport avec la modification de l'activité électrique consécutive à la modification des transferts ioniques Na^+ , Ca^{2+} et/ou K^+ au niveau des cardiomyocytes. Elle se traduit par différents types de troubles au niveau de l'étage supraventriculaire (tachycardie ou bradycardie sinusale, flutter ou fibrillation atriale, troubles de conduction intra-atriale ou atrioventriculaire) ou de l'étage ventriculaire (extrasystoles isolées ou en salves, bigéminisme, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes ou fibrillation ventriculaire). La prévention et le traitement de ces arythmies sont fondés, selon leur nature, sur l'utilisation des antiarythmiques de classe I, II, III ou IV, et sur celle de la digoxine et de l'ATP.

Activité électrique cardiaque : rappels physiologiques

L'activité mécanique cardiaque est liée à son activité électrique qui, elle-même, dépend des transferts ioniques au travers des membranes des cardiomyocytes. Ces mouvements ioniques s'effectuent par l'intermédiaire (figure 7.1) :

- des canaux liés à la perméabilité sélective passive ;
- des pompes Na^+/K^+ -ATPases, pompes à Ca^{2+} ;
- des échangeurs.

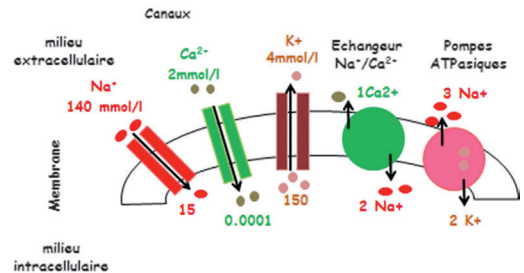


Figure 7.1. Modalités des transferts ioniques transmembranaires.

Au repos, l'intérieur de la cellule est chargé négativement par rapport à l'extérieur de la cellule. Elle est donc polarisée. L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ et les pompes ATPasiques interviennent dans le rétablissement des concentrations ioniques. Le fonctionnement de cette ATPase Na^+/K^+ -dépendante, de l'ATPase Ca^{2+} -dépendante et celui de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ rétablissent, pendant la diastole, les différentes concentrations ioniques initiales et tendent à maintenir un niveau de polarisation diastolique maximum constant (-90 mV pour les cellules du système His-Purkinje, SHP).

Au repos, les fibres myocardiques sont polarisées (intérieur négatif par rapport à l'extérieur). La différence de potentiel entre les milieux intracellulaire et extracellulaire est de -90 à -50 mV suivant le type de cellule cardiaque.

L'inversion momentanée de cette polarisation, que l'on appelle potentiel d'action, assure l'activité cardiaque. Le développement de ce potentiel d'action (figure 7.2) est lié à un brusque changement

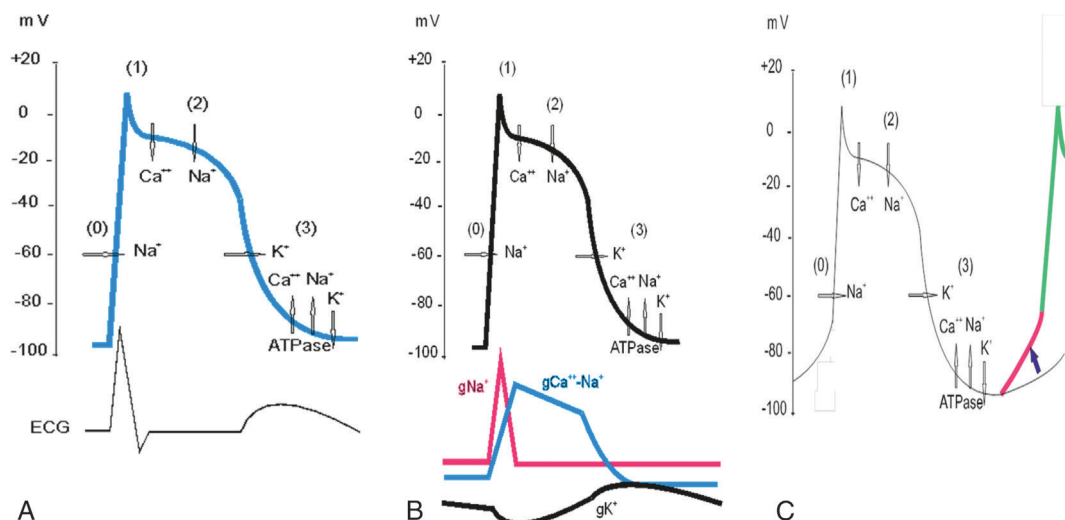


Figure 7.2. Représentation schématique des différents courants ioniques passifs lors d'un potentiel d'action.

Développement du potentiel d'action des fibres du SHP : mouvements ioniques passifs (phase 0, 1, 2 et 3), mouvements ioniques actifs (ATPase-dépendants). Dans une cellule du SHP : la phase 0 correspond à l'entrée cellulaire des ions Na^+ ; la phase 1 de repolarisation est liée à la sortie des ions K^+ (rectification anormale) ; la phase 2 (phase du plateau du potentiel d'action) est liée à l'entrée cellulaire des ions Na^+ et Ca^{2+} par des canaux de cinétique lente ; durant cette phase se développent également les contractions cardiaques consécutives à l'entrée dans la cellule des ions Ca^{2+} . La phase 3 indique la repolarisation liée à la sortie des ions K^+ et, enfin, la phase 4 est la phase de diastole pendant laquelle seuls sont actifs la conductance potassique I_{K1} et les échangeurs et pompes ioniques (échangeur Na/Ca , pompes Na/K ...). Dans les cellules du nœud sinusal, cette phase 4 est celle de la dépolarisation diastolique lente (ddl) qui est spontanée et liée à l'activation du courant I_p , courant entrant et donc dépolarisant.

A. Corrélation avec le tracé ECG de surface. **B.** Corrélation avec les conductances ioniques. **C.** Durant la phase 4, les cellules cardiaques douées d'automatisme propre (ici cellule du SHP) présentent une dépolarisation diastolique lente (ddl) dont la pente, bien qu'atténuée par rapport à celle des autres cellules automatiques (nœud sinusal et surtout nœud auriculo-ventriculaire), permet d'amener le potentiel de repos jusqu'au niveau du potentiel seuil de dépolarisation. Les cellules automatiques ont une pente de dépolarisation diastolique qui est normalement lente. Si elle s'accroît (flèche bleue) pour passer au tracé rouge, elle déclenche un potentiel d'action plus précoce (trait vert).

NB : Dans le nœud sino-atrial (NSA), les courants de fuite Na^+ et Ca^{2+} (+ courants d'échangeurs non neutres et pompes) sont presque constants. Le courant entrant I_p s'active très lentement en réponse à l'hyperpolarisation et cause une lente dépolarisation. Lorsque le voltage atteint le seuil de déclenchement du courant I_{CaL} (courant calcique lent), une dépolarisation régénérative déclenche le potentiel d'action sinusal et c'est de nouveau la phase 0. Dans les fibres de Purkinje, le potentiel diastolique maximal (PDM) est plus négatif (-90 mV) et c'est le courant I_{Na} qui répond de manière autorégénérative à la dépolarisation causée par I_p , ce qui débute le potentiel d'action.

de la perméabilité membranaire, à l'origine de la dépolarisation (inversion transitoire des charges électriques, l'intérieur devenant positif par rapport à l'extérieur de la cellule).

Ces phénomènes de dépolarisation-repolarisation, qui dépendent des modifications de transferts ioniques transmembranaires, se déroulent en cinq phases, dénommées phase 0 (entrée cellulaire des ions Na^+ dans les cellules), phase 1 (sortie faible et transitoire des ions K^+), phase 2 (entrée cellulaires des ions Na^+ et Ca^{2+} à travers des canaux de cinétique lente), phase 3 (sortie des ions K^+). Ces

phases sont dues à des mouvements ioniques passifs suivis de mouvements ioniques actifs (phase 4) sous la dépendance des pompes ATPasiques.

On conçoit donc que la dépolarisation cellulaire puisse être retardée par une hyponatrémie majeure qui entrave de façon plus ou moins importante l'entrée sodique dans la cellule.

La repolarisation cellulaire s'explique par (figure 7.3) :

- la diminution des charges positives dans la cellule, liée à la diminution de l'entrée de Na^+ et l'augmentation de la sortie passive de K^+ ;

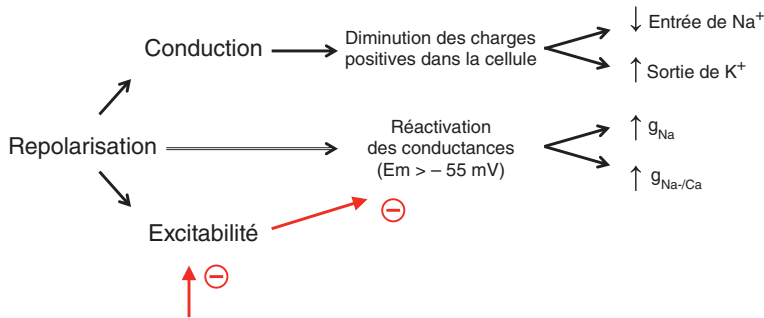


Figure 7.3. Corrélation entre repolarisation-conduction-excitéabilité.

- la récupération de l'excitabilité qui, au-delà de -55 mV, permet la réactivation des conductances g_{Na} et g_{Na-Ca} .

Pour compenser ces phénomènes passifs qui aboutiraient, s'ils étaient seuls, à un enrichissement progressif de la cellule en Na^+ et Ca^{2+} et à son appauvrissement en K^+ , il existe des mouvements ioniques inverses, actifs, qui se font contre le gradient électrochimique de concentration par l'intermédiaire de pompes ATPasiques (Na^+/K^+ -dépendante et Ca^{2+} -dépendante) et d'échangeurs Na^+/Ca^{2+} . L'énergie nécessaire au fonctionnement des pompes ATPasiques est fournie par la dégradation de l'ATP, sous la dépendance d'une enzyme (ATPase) membranaire.

Le fonctionnement de ces ATPases et celui de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} rétablissent, pendant la diastole, les concentrations ioniques intracellulaires initiales et tendent à maintenir un niveau de polarisation diastolique maximum constant (-90 mV pour les cellules du système His-Purkinje : [figure 7.4](#)).

Arythmies : rappels physiologiques

Par définition, une arythmie est un dysfonctionnement du rythme cardiaque qui peut intéresser :

- le tissu nodal : nœud sinuatrial (ou nœud sinusal ou nœud de Keith et Flack), nœud atrioventriculaire (ou nœud d'Aschoff-Tawara), faisceau atrioventriculaire et branches sous-endocardiques (ou système His-Purkinje), avec la possi-

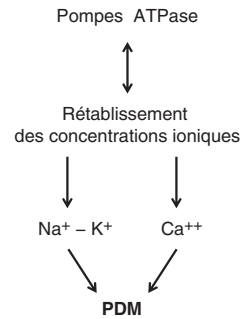


Figure 7.4. Rôle des pompes ioniques dont l'activation permet le rétablissement post-systolique des concentrations en différents ions et permet d'atteindre le potentiel diastolique maximal (PDM), dont le niveau est de -90 mV pour les cellules du système His-Purkinje (SHP).

bilité d'arythmies de réentrée objectivées par des troubles de conduction (élargissement des complexes QRS, par exemple) ;

- le myocarde commun (atriale ou ventriculaire).

Une arythmie peut se traduire cliniquement par des palpitations (extrasystoles ventriculaires [ESV]), une tachycardie ventriculaire [TV], ou encore peut provoquer la mort subite par fibrillation ventriculaire [FV].

Ces arythmies ([figure 7.5](#)) peuvent se situer à l'étage :

- supraventriculaire, au niveau :
 - atrial avec des troubles de la formation de l'influx (tachycardie, bradycardie), de la conduction intra-atriale (extrasystoles atriales [ESA], flutters atriaux, fibrillation atriale [FA]) ;
 - atrioventriculaire (tachycardie paroxystique : supraventriculaire ou jonctionnelle, bloc auriculoventriculaire [BAV]) ;
- infrasisien, avec des troubles de :

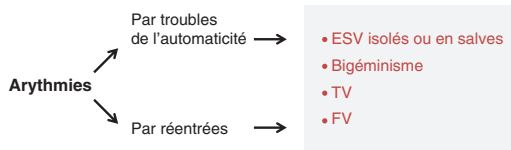


Figure 7.5. Différents types d'arythmies et leurs conséquences.

- la dépolarisation : il s'agit essentiellement :
 - des arythmies de réentrée : arythmie par activité auto-entretenu : si une zone n'était pas initialement activée (bloc anatomique, bloc unidirectionnel de conduction fonctionnelle), elle peut être dépolarisée de façon rétrograde par l'influx (lorsqu'il contourne le bloc);
 - d'un excès d'automatisme pouvant conduire à la survenue de salves d'ESV, de TV, voire de FV mortelle;
- la repolarisation avec allongement de l'intervalle QT et la survenue de torsades de pointes, pouvant parfois dégénérer en FV mortelle.

Ces arythmies sont consécutives à des perturbations des transferts ioniques transmembranaires, notamment du Na^+ (troubles de dépolarisation et donc de conduction des cellules du nœud sinusal et du système His-Purkinje), du Ca^{2+} (troubles de dépolarisation des cellules du nœud atrioventriculaire : tachycardie paroxystique jonctionnelle, troubles de contractilité ventriculaire) et du K^+ (troubles de repolarisation).

Antiarythmiques

Les anomalies électriques enregistrées lors d'une arythmie surviennent au décours d'un potentiel d'action et touchent de façon plus ou moins spécifique les transferts ioniques transmembranaires des cellules cardiaques au cours de la phase 0, 2, 3 et/ou 4 du potentiel d'action cardiaque (figure 7.2).

C'est précisément sur ces transferts ioniques transmembranaires qu'agissent les antiarythmiques (AAR), dotés de propriétés stabilisantes membranaires ou anesthésiques locales qui, par définition, sont des substances capables de modifier les propriétés électrophysiologiques cardiaques en agissant sur la cinétique transmembranaire des ions.

Classification

On parle d'antiarythmiques (AAR) de classe I, II, III ou IV selon leur capacité à réduire l'entrée cellulaire des ions Na^+ , Ca^{2+} et/ou la sortie cellulaire des ions K^+ (classification de Vaughan-Williams).

AAR de classe I (cf. chapitre 8)

Les AAR de classe I provoquent une dépression de l'entrée cellulaire des ions Na^+ durant la phase 0 du potentiel d'action des cellules atriales et ventriculaires. Cependant, la puissance d'action des AAR de classe I varie considérablement d'une substance à l'autre, en fonction de leur cinétique de blocage du canal Na^+ . De ce fait, ils sont subdivisés en sous-classes :

- IA : cinétique intermédiaire de fixation et de défixation sur le canal Na^+ : quinidine, disopyramide, qui ont une puissance d'effet AAR moyenne;
- IB : cinétique rapide de fixation et de défixation sur le canal Na^+ : lidocaïne (puissance d'effet AAR faible);
- IC : cinétique lente de fixation et de défixation sur le canal Na^+ : flécaïnide, propafénone, cibenzoline (puissance d'effet AAR élevée).

AAR de classe II (cf. chapitre 6)

Les AAR de classe II sont des β -bloquants (propranolol, aténolol, pindolol, bisoprolol, esmolol...) qui ne s'opposent pas directement aux transferts ioniques transmembranaires mais peuvent prévenir ou traiter les arythmies favorisées par la stimulation β -adrénergique.

AAR de classe III (cf. chapitre 9)

Les AAR de classe III s'opposent à la sortie des ions K^+ des cardiomyocytes durant la phase 3, prolongeant la durée du potentiel d'action (amiodarone, sotalol).

AAR de classe IV (cf. chapitre 2)

Les AAR de classe IV agissent par blocage des canaux calciques. Dénommés antagonistes calciques, calcium-bloqueurs ou inhibiteurs des canaux calciques lents (ICCL), ces substances sont subdivisées en :

- inhibiteurs à tropisme d'action vasculaire : dihydropyridines ou DHP (nifédipine, nicardipine, amlodipine);

- inhibiteurs à tropisme d'action cardiaque : phénylalkylamine (vérapamil) et benzothiazépine (diltiazem).

Cependant, la classification de Vaughan-Williams, fondée sur des études *in vitro*, est critiquable puisque :

- elle ne tient pas compte des situations physiologiques, telles que l'existence de l'innervation extrinsèque (tonus vagal, par exemple) : en effet, l'action du disopyramide (AAR IA) sur la période réfractaire du nœud atrioventriculaire est totalement opposée selon qu'il est ajouté à une préparation *in vitro* (où il allonge la période réfractaire du nœud atrioventriculaire) ou qu'il est administré à un animal (*in vivo*) à tonus vagal intact, chez qui il réduit la période réfractaire du nœud atrioventriculaire par son effet vagolytique ;
- elle ne tient pas compte des situations pathologiques : en effet, lors d'une ischémie myocardique, par exemple, outre l'acidose cellulaire et l'accumulation de métabolites toxiques, il se

produit une baisse de la pression de perfusion myocardique avec, pour conséquence, une réduction de l'activité des pompes ATPasiques, suivie de l'enrichissement des cardiomyocytes en Na^+ et en Ca^{2+} et leur appauvrissement en K^+ . La surcharge Na^+ , par exemple, diminue la « *driving force* » et donc l'entrée cellulaire des ions Na^+ , ce qui peut aboutir à des arythmies de réentrée per- ou post-ischémie myocardique. Dans de telles conditions, l'administration des AAR IA et surtout des AAR IC peut déclencher une fibrillation ventriculaire, alors qu'habituellement — dans des conditions de circulation coronarienne physiologique — ils sont doués de propriétés antifibrillantes ;

- elle n'inclut pas tous les médicaments à effet antiarythmique : c'est le cas, par exemple, de l'ATP (Krenosin®) utilisé dans la conversion en rythme sinusal des tachycardies jonctionnelles, même associées à un syndrome de Wolf-Parkinson-White ; ces AAR sont traités dans le [chapitre 10](#).

Chapitre 8

Médicaments antiarythmiques de classe I : inhibiteurs Na⁺

Rédacteur : Q. Timour¹ Relecteurs : C. Ribuo², C. Funck-Bretano³

¹Faculté de médecine de Lyon-Est, ²Faculté de pharmacie de Grenoble,

³Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris

Points clés

Tous les antiarythmiques (AAR) de classe I inhibent l'entrée cellulaire des ions Na⁺ dans les cardiomyocytes ventriculaires, mais avec des puissances d'action différentes. Ils sont classés en fonction de la durée du blocage sodique (assimilée en puissance d'action) en :

- AAR IA (durée du blocage et, en conséquence, puissance d'action intermédiaire) : quinidine (Serecor[®]), disopyramide (Rythmodan[®]);
- AAR IB (durée du blocage et, en conséquence, puissance d'action faible) : lidocaïne (Xylocard[®]);
- AAR IC (durée du blocage et, en conséquence, puissance d'action élevée) : flécaïne (Flécaïne[®]), propafénone (Rythmol[®]), cibenzoline (Cipralan[®]).

L'inhibition de l'entrée cellulaire de Na⁺ avec ces substances leur permet de réduire la V_{max} (phase 0) dans les atriums, les ventricules et dans le système His-Purkinje, et ainsi de corriger les arythmies ectopiques (tachysystolie supraventriculaire, flutter atrial, extrasystoles et tachycardies ventriculaires...).

L'induction de troubles du rythme (arythmogénèse) est leur principal effet indésirable cardiaque. Leurs conséquences peuvent être graves : tachycardie ou fibrillation ventriculaire avec les AAR IA et IC, notamment chez les coronariens, torsades de pointes avec les AAR IA.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4, et les médicaments substrats de CYP2D6 — quinidine et digoxine ne sont pas des substrats du CYP2D6.

Pharmacocinétique

AAR IA : exemple de la quinidine

Par la voie orale, plus de 90 % de la dose administrée est résorbée; la biodisponibilité est bonne et près des trois quarts de la fraction biodisponible sont fixés aux protéines plasmatiques. Les effets apparaissent dans un délai de 20 à 30 minutes. Près de 25 % de la quinidine sont éliminés dans les urines sous forme active, le reste sous forme de métabolites. La quinidine est métabolisée par le CYP3A4 et est un puissant inhibiteur du CYP2D6. De ce fait, son association ne doit être envisagée qu'avec une extrême prudence avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6.

La biotransformation hépatique de la quinidine est altérée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4 (comme l'itraconazole) avec pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques de quinidine éventuellement responsables d'effets indésirables cardiaques (torsades de pointes) et/ou des troubles de l'audition (acouphènes, hypoacousie).

AAR IB : exemple de la lidocaïne

Les effets de la lidocaïne par voie IV sont très rapides. Elle se distribue dans la plupart des tissus,

y compris le placenta. Elle est métabolisée par plusieurs CYP (CYP1A2, 2D6 et 3A4). Son principal métabolite est actif. Son élimination est urinaire; une partie suit un cycle entérohépatique.

AAR IC : exemple du flécaïnide

Le flécaïnide peut être administré par voie orale et IV. Par voie orale, 90 % de la dose sont résorbés et 40 % de la fraction biodisponible se lie aux protéines plasmatiques. La biotransformation est assurée en partie par le CYP2D6. La demi-vie est d'environ 14 heures, quelle que soit sa voie d'administration. L'élimination est urinaire et environ 30 % du produit sont éliminés par voie urinaire sous forme inchangée.

Mécanisme d'action

Les AAR de classe I diminuent la perméabilité membranaire :

- aux ions Na^+ , retardant ainsi la vitesse de dépolarisation et, de ce fait, la vitesse de conduction des cardiomyocytes. Ils réduisent la $V_{\max}$ (phase 0) dans les atriums, le système His-Purkinje et les ventricules, d'où une diminution de la vitesse de conduction et une augmentation du seuil d'excitabilité, diminuant l'automatisme normale comme pathologique. Enfin, ils réduisent le risque de fibrillation atriale et ventriculaire. Leurs effets sont considérablement amplifiés chez les patients coronariens chez qui les AAR IA et surtout IC augmentent le risque d'insuffisance cardiaque et de proarythmie ventriculaire ;
- aux ions K^+ pour les AAR de classe IC, car cette sous-classe a également des propriétés de classe III, ce qui a pour conséquence de retarder la repolarisation membranaire. Cette action a :
 - un effet favorable : l'allongement des périodes réfractaires effectives, atriales et ventriculaires ;
 - mais aussi un effet défavorable : l'allongement excessif de l'intervalle QT.

NB : Les dérivés de la quinidine accélèrent la conduction dans les cellules du nœud atrioventriculaire du fait de leurs propriétés anticholinergiques.

Par ailleurs, les AAR IA mais surtout IC diminuent la contractilité cardiaque en modifiant l'activité de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. En effet, la réduction de l'entrée cellulaire des ions Na^+ qui suit l'administration de ces AAR est suivie par une sortie d'ions Ca^{2+} vers l'espace extracellulaire *via* l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, diminuant ainsi la contractilité cardiaque.

NB : Les AAR de classe I bloquent les canaux Na^+ cardiaques (Nav1.5), d'où un ralentissement de la conduction cardiaque. L'action anti- Na^+ de ces AAR est d'autant plus importante que la fréquence cardiaque est élevée, ce qui indique que les AAR de classe I, notamment les AAR IC, sont plus efficaces chez les patients souffrant de tachyarythmie.

Applications cliniques

Indications

Elles sont résumées dans le [tableau 8.1](#).

Effets indésirables

Les effets indésirables observés sont essentiellement des perturbations électrophysiologiques liées à l'inhibition de l'entrée cellulaire des ions Na^+ dans les cardiomyocytes. Les troubles électrophysiologiques sont essentiellement des :

- arythmies par troubles de dépolarisation (arythmies de réentrée), pouvant conduire au développement d'ESV isolées ou en salves, d'un bigéminisme, de TV, voire de FV. Ils peuvent survenir :
 - à l'étage atrial : réentrées sino-atriales ; la survenue est favorisée par tout médicament pouvant inhiber l'entrée cellulaire des ions Na^+ (AAR IA ou IC) ; les arythmies sont représentées par :

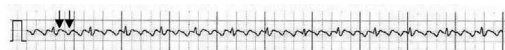
Tableau 8.1. Principales indications des AAR.

AAR	QRS/CIV	PA	QT	PREA	PREV	Indications
IA	↑↑	↑	↑	↑	↑	TSV, ESV, TV Maintien du rythme sinusal après flutter, FA Traitement des ESA et ESV
IB	↓	↓	↓	–	↓	Prévention, traitement des arythmies ventriculaires à pronostic sombre (IDM)
IC	↑↑↑	–	–	↑	↑	TSV, ESV, TV, tachysystolie, flutter auriculaire Flutter auriculaire à conduction 1/1 possible NB : attention à l'ischémie myocardique

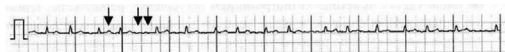
NB : Des données actuelles montrent l'efficacité de la quinidine dans le syndrome de Brugada. Le syndrome de Brugada est une maladie génétique rare liée à des mutations dans le gène codant les canaux sodiques cardiaques : *SCN5A* (hNav1.5) dans 20–25 % des cas. Il est caractérisé par un sus-décalage du segment ST et par un bloc de branche droit à l'ECG.

CIV, conduction intraventriculaire.

- les *flutters* (figure 8.1) : à conduction 3/1, 2/1 ou 1/1 ;
- une *fibrillation atriale* (figure 8.2) : les AAR IC et, à un moindre degré, IA peuvent transformer une FA en flutter à conduction rapide aux ventricules ;
- à l'étage atrioventriculaire : les AAR I peuvent, très exceptionnellement, ralentir la conduction atrioventriculaire et provoquer des BAV (figure 8.3) ;
- à l'étage ventriculaire : les arythmies de réentrée sont représentées par :
 - les *ESV isolées* (contraction cardiaque prématurée d'origine ectopique) ;
 - les *ESV en salves*, qui se produisent en série de trois ou plus (figure 8.4) ;

**Figure 8.1.** Flutter auriculaire.

Complexes auriculaires à fréquence rapide d'aspect en « toit d'usine » (flèche).

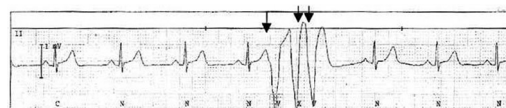
**Figure 8.2.** Fibrillation auriculaire.

Les ondes P sont remplacées par des complexes de largeur et d'amplitudes différentes (flèches).

**Figure 8.3.** Bloc auriculo-ventriculaire (BAV).

Les flèches indiquent que les ondes P (d'aspect normal) sont suivies une fois sur deux de complexes QRS normaux.

- une *activité bigémisée, ou bigéminisme* : avec apparition des systoles « doubles » composées d'une systole normale suivie d'une extrasystole (figure 8.5) ;
- une *tachycardie ventriculaire* [TV] qui peut dégénérer en FV puis à l'arrêt cardiaque ; la survenue d'une TV est favorisée par les AAR IA et surtout IC (figure 8.6) ;

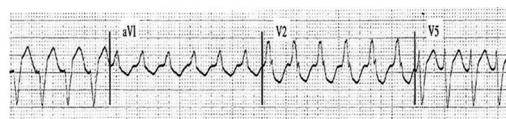
**Figure 8.4.** Salves d'extrasystoles ventriculaires (ESV).

Trois ESV avec, pour chacune, un complexe QRS prématuré large (flèche).

NB : Lorsqu'une ESV apparaît au sommet de l'onde T du battement précédent, on parle de « phénomène R sur T », qui pourrait dégénérer en fibrillation ventriculaire.

**Figure 8.5.** Bigéminisme

Chaque ESV comporte un complexe QRS prématuré large (flèche), non précédé par une onde P et suivi d'un repos compensateur.

**Figure 8.6.** Tachycardie ventriculaire assez régulière, à complexes larges.

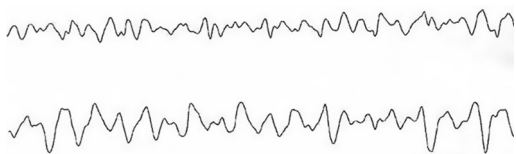


Figure 8.7. Fibrillation ventriculaire.

Les complexes sont remplacés par des ondes dénommées « mailles ». Ces ondes sont différentes les unes des autres en amplitude et fréquence. Il s'agit des contractions anarchiques des cardiomyocytes ventriculaires avec une inefficacité totale en termes d'hémodynamique.

- une *fibrillation ventriculaire* [FV], qui conduit rapidement à l'arrêt cardiaque en l'absence de choc électrique externe : des cas de FV ont été rapportés avec des médicaments qui ralentissent la conduction intraventriculaire (AAR IA et IC) (figure 8.7);
- arythmies par troubles de repolarisation : ces arythmies s'expliquent par allongement de la repolarisation (phase 3 du potentiel d'action des cardiomyocytes) par les AAR de la classe IA, allongement qui est dû aux propriétés de classe III de ces médicaments. Sur un ECG de surface, cet allongement se traduit par l'allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes. Celles-ci sont liées aux troubles de repolarisation des cardiomyocytes ventriculaires et surviennent quand le potentiel d'action est allongé par les AAR IA, par exemple, qui s'opposent à la sortie des ions K^+ pendant la phase 3 de repolarisation cardiaque. Elles sont de courte durée en général — moins d'une dizaine de secondes, pendant lesquelles le patient peut être en syncope — mais peuvent dégénérer en FV.

NB : D'autres médicaments cardiotropes (AAR III, bépridil) et non cardiotropes (certains anti- H_1 , macrolides, psychotropes...) peuvent allonger l'intervalle QT en s'opposant à la sortie du K^+ et conduire aux torsades de pointes.

Contre-indications

AAR IA

Contre-indications absolues

Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, hypersensibilité, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, BAV, blocs de branche, allongement de l'espace QT, torsades de pointes, intoxication digitale.

Contre-indications relatives

Grossesse, allaitement, myasthénie.

AAR IB

Contre-indications absolues

Hypersensibilité aux anesthésiques locaux à fonction amide, porphyrie, épilepsie, troubles de la conduction atrioventriculaire, injection IV d'anesthésiques locaux (anesthésie locorégionale).

AAR IC

Contre-indications absolues

Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, dysfonctionnement sinusal et maladie du sinus, BAV du 2^e et 3^e degré en l'absence d'appareillage, bloc de branche gauche, bloc bifasciculaire.

Contre-indications relatives

Grossesse, allaitement.

Interactions médicamenteuses

AAR IA

D'ordre pharmacocinétique

Au niveau hépatique

La quinidine est essentiellement métabolisée par le CYP3A4. Les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 peuvent donc modifier le métabolisme de la quinidine. Les concentrations plasmatiques et, en conséquence, l'efficacité de la quinidine diminuent en cas d'association à des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, barbituriques, phénytoïne, rifampicine), qui augmentent sa biotransformation hépatique. En revanche, on

observe une augmentation des concentrations de quinidine lors de son association à l'itraconazole (inhibiteur du CYP3A4), avec un risque d'augmentation de sa toxicité cardiaque et de survenue d'acouphènes et d'hypocousie. De plus, la quinidine inhibe le CYP2D6 et son association à des substrats de cette enzyme ne doit être envisagée qu'avec prudence ou être évitée. C'est le cas du tamoxifène, dont l'association à la quinidine augmente le risque d'événements thromboemboliques. Enfin, la quinidine inhibe la P-gp au niveau digestif; il en résulte une augmentation de la biodisponibilité de la digoxine dont il faut tenir compte, d'autant plus que la quinidine diminue la clairance rénale de la digoxine.

Au niveau rénal

Il s'agit d'une interaction synergique entre quinidine et digitaliques. Lors de cette association, on assiste à une augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il en résulte des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive et troubles de la conduction atrioventriculaire). Il est important de contrôler la digoxinémie et d'adapter la posologie de la digoxine.

D'ordre pharmacodynamique

Effet synergique : l'association d'AAR de classe IA est suivie du développement des effets indésirables particulièrement graves et est donc contre-indiquée :

- avec les β -bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol), du fait du risque de décompensation cardiaque : il faut rappeler que les AAR IA et les β -bloquants sont tous inotropes négatifs et peuvent conduire, par un mécanisme de synergie réciproque, à une altération de la contractilité cardiaque ;
- avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT et favorisent ainsi la survenue de torsades de pointes : il s'agit des AAR de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), de classe IV (bépridil uniquement), de certains neuroleptiques (sultopride, halopéridol, thioridazine, rispéridone), certains antibiotiques (érythromycine et spiramycine par voie IV) ou certains vasodilatateurs périphériques (vincamine IV).

NB : Une attention particulière est nécessaire lors de l'association d'un AAR IA avec des médicaments bradycardisants (digitaliques, anticholinestérasiques, inhibiteurs calciques β -bloquants, amiodarone) et hypokaliémisants (diurétiques de l'anse et thiazidiques, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, amphotéricine B en IV, laxatifs stimulants, Kayexalate®) en raison du risque majoré de torsades de pointes. En effet, la bradycardie et l'hypokaliémie constituent des facteurs de risque de la survenue de torsades de pointes chez un patient traité par un médicament potentiellement torsadogène.

AAR IB

D'ordre pharmacocinétique

Au niveau hépatique

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne peut s'observer lors de son association avec des médicaments qui diminuent sa clairance hépatique en inhibant le CYP1A2 — la lidocaïne est le substrat du CYP1A2 — : il s'agit d'un AAR III (amiodarone), de certains antidépresseurs (fluvoxamine, fluoxétine), d'un anti-H₂ (cimétidine) et des β -bloquants, à l'exception de l'esmolol.

D'ordre pharmacodynamique

L'association de la lidocaïne est contre-indiquée avec tous les médicaments potentiellement torsadogènes. Elle doit être évitée avec les médicaments bradycardisants et inotropes négatifs (cf. *supra*).

AAR IC

D'ordre pharmacocinétique

Au niveau hépatique

On peut observer une augmentation des concentrations plasmatiques du flécaïnide lors de son association avec des médicaments qui diminuent sa clairance hépatique en inhibant le CYP2D6 — le flécaïnide est substrat de CYP2D6. Cependant, l'augmentation des effets indésirables du flécaïnide n'a été observée que lors de son association au bupropion.

D'ordre pharmacodynamique

L'association du flécaïnide à des médicaments bradycardisants et ralentissant la conduction atrioventriculaire (inhibiteurs calciques, digitalliques, β -bloquants, amiodarone, anticholinesté-

rasiques) ou la conduction intraventriculaire (AAR IA, méfloquine) de même qu'à des médicaments inotropes négatifs (AAR II, AAR III, AAR IV) doit faire l'objet d'une surveillance clinique et ECG attentive.

Chapitre 9

Médicaments antiarythmiques de classe III : inhibiteurs K^+

Rédacteur : Q. Timour¹ Relecteurs : C. Ribuo², C. Funck-Bretano³

¹Faculté de médecine de Lyon-Est, ²Faculté de pharmacie de Grenoble, ³Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris

Points clés

Les antiarythmiques de classe III (AAR III) sont représentés par l'amiodarone (Cordarone®), le sotalol (Sotalex®), le tosilate de brétylium (Brétylium®) et la dronédarone (Multaq®). Ils s'opposent à la sortie cellulaire des ions K^+ des cardiomyocytes et, ainsi, allongent la durée du potentiel d'action et l'intervalle QT. De plus, ils diminuent la pente de dépolarisation diastolique lente (ddl) des cellules du nœud sinusal (ou sinusal) et du nœud atrioventriculaire et, en conséquence, provoquent respectivement une bradycardie et un ralentissement de la conduction atrioventriculaire, mais ce de manière très accessoire et sans indication thérapeutique. Leurs principales indications sont la prévention des récidives de tachycardies ventriculaires (TV) et le traitement des tachycardies supraventriculaires (SV). Ils sont également efficaces dans la réduction de flutters et fibrillations atriales.

Leur administration n'est pas sans risque puisque des cas de bradycardie, blocs auriculoventriculaires, insuffisance cardiaque et torsades de pointes ont été rapportés. L'amiodarone peut également provoquer des pneumopathies avec fibrose pulmonaire, des hépatites et des perturbations thyroïdiennes.

Leurs principales contre-indications sont liées à la préexistence d'une bradycardie sinusale ou d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc auriculoventriculaire. La préexistence d'une hyperthyroïdie est une contre-indication à l'administration d'amiodarone.

Enfin, leur association à des médicaments potentiellement torsadogènes est contre-indiquée (bépridil, érythromycine par voie IV) ou elle doit faire l'objet de précautions particulières (psychotropes). Leur association à des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 doit être mûrement réfléchie.

Pharmacocinétique : exemple de l'amiodarone

L'administration se fait par voies orale et intraveineuse.

Par voie orale, la posologie est de 600 mg par jour en trois prises en traitement d'attaque pendant huit à dix jours et de 100 à 200 voire 400 mg par jour en traitement d'entretien. La biodisponibilité est en moyenne de 50 % et l'effet thérapeutique est obtenu au bout d'environ une semaine. Par voie IV, le délai d'action est inférieur à une demi-heure.

L'amiodarone se fixe sur les protéines plasmatiques, essentiellement sur l'albumine (60 %) mais également les α -lipoprotéines (30 %). Il existe une importante variation interindividuelle de sa demi-vie, comprise entre 20 et 100 jours. L'effet thérapeutique persiste environ un mois après l'arrêt du traitement.

NB : Attention à la quantité d'iode par comprimé, à l'origine d'effets indésirables thyroïdiens spécifiques de l'amiodarone. Une partie de l'iode est éliminée sous forme d'iodures dans les urines et le reste est éliminé dans les fèces.

L'amiodarone a un volume de distribution très élevé (environ 60 l/kg), ce qui indique une très forte concentration tissulaire (ses concentrations tissulaires peuvent atteindre 1 000 fois ses taux plasmatiques) et explique sa rémanence dans l'organisme plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

L'amiodarone est métabolisée par le CYP3A4 et son métabolite principal est éliminé dans les fèces. Il n'y a pas d'élimination rénale et donc une réduction de la posologie n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Actions et mécanismes

L'amiodarone est surtout utilisée dans le traitement des flutters (figure 9.1) et des fibrillations atriales (figure 9.2) ainsi que dans les tachycardies supraventriculaires et ventriculaires. Elle est utilisée dans la prévention de la fibrillation ventriculaire chez les sujets coronariens et chez ceux qui présentent une fonction ventriculaire gauche altérée. Par voie IV, l'amiodarone est utilisée dans le traitement du syndrome de Wolf-Parkinson-White (figure 9.3).

L'amiodarone, comme tous les AAR III, s'oppose à la sortie du K^+ pendant la phase 3 du potentiel d'action, qu'elle allonge, retardant ainsi la repolarisation membranaire des cardiomyocytes.

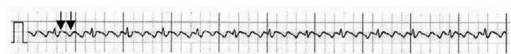


Figure 9.1. Flutter auriculaire

Complexes auriculaires à fréquence rapide, avec un aspect en « toit d'usine » (flèche).

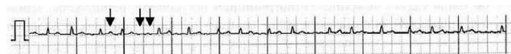


Figure 9.2. Fibrillations auriculaires.

Les ondes P sont remplacées par des complexes de largeur et d'amplitude différente (flèches).

Cet effet explique l'allongement des périodes réfractaires et la diminution de l'excitabilité myocardique aux étages atrial, nodal et ventriculaire. Le ralentissement de la conduction ainsi que l'allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires atrio-ventriculaires justifie l'utilisation de l'amiodarone dans le syndrome de Wolf-Parkinson-White.

L'action bradycardisante de l'amiodarone s'explique par l'atténuation de la pente de la dépolarisation diastolique lente (ddl) des cellules du nœud sinusal (figure 9.4), qui conduit au ralentissement de la conduction atrioventriculaire, ce qui justifie son utilisation dans le traitement des arythmies supraventriculaires. En revanche, la conduction intraventriculaire n'est pas modifiée par les AAR III.

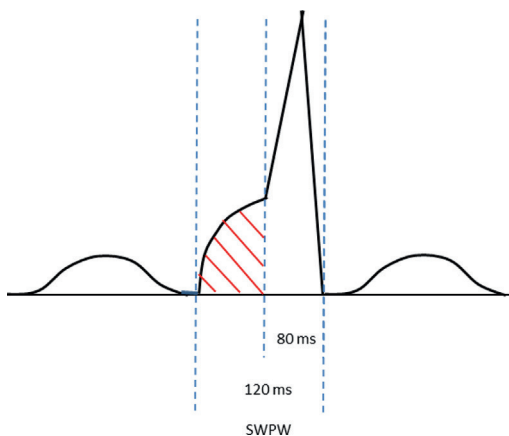


Figure 9.3. Présence d'une onde delta (zone hachurée en rouge), qui caractérise le syndrome de Wolf-Parkinson-White.

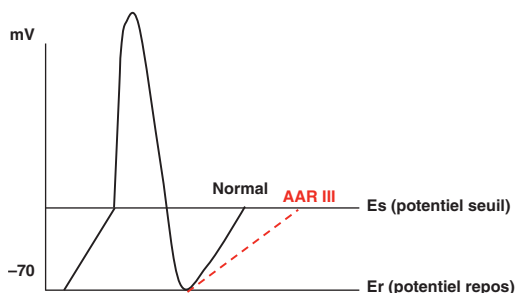


Figure 9.4. Atténuation de la pente de la ddl des cellules du nœud sinusal par les AAR III. C'est cette atténuation qui explique la bradycardie qu'ils provoquent.

Applications cliniques

Indications

L'amiodarone est utilisée dans la réduction de flutters et de la fibrillation atriale (FA), ainsi que dans le traitement des tachycardies supraventriculaires et ventriculaires. Elle est également utilisée dans la prévention de la fibrillation ventriculaire (FV) chez les sujets coronariens et chez ceux qui ont une fonction ventriculaire gauche altérée. Par voie IV, l'amiodarone est utilisée dans le traitement du syndrome de Wolf-Parkinson-White.

Incidents, accidents

Effets arythmogènes

Les AAR III peuvent provoquer des bradycardies et des blocs sino-auriculaires (BSA), et ralentir la conduction atrioventriculaire avec un risque de bloc auriculoventriculaire (BAV). Des cas de tachycardie ventriculaire et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés. La survenue d'une FV est également à craindre. Ils peuvent également, en retardant la repolarisation ventriculaire, provoquer des torsades de pointes, liées aux troubles de la repolarisation des cardiomyocytes ventriculaires (allongement du potentiel d'action). Elles ont une durée habituellement très courte (moins d'une dizaine de secondes), pendant laquelle le patient est souvent en syncope, mais elles peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire.

NB : Des médicaments non cardiotropes mais capables de s'opposer à la sortie cellulaire du K⁺ durant la phase III de repolarisation (quelques anti-H₁, l'érythromycine par voie IV, certains psychotropes...) peuvent allonger l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes. Il faut évaluer le risque de leur association aux AAR, médicaments hypokaliémisants et bradycardisants.

Torsades de pointes : mécanisme de survenue

Elles sont liées à l'apparition de post-potentiels dépolarisants précoces (PPDP, dépolarisation après le potentiel d'action mais avant la repolarisation).

Les PPDP (figure 9.5) peuvent, lorsque leur amplitude est suffisante, déclencher une tachyarythmie particulière (entre TV et FV) dénommée torsade de pointes. Les PPDP peuvent, notamment en cas de bradycardie et/ou d'hypokaliémie, entraîner un retard de repolarisation (objectivé sur ECG par l'allongement de QT) et conduire à des torsades de pointes (figure 9.6).

Autres effets indésirables

Une pneumopathie interstitielle sous amiodarone est fréquente (jusqu'à 10 % des sujets traités) avec le risque d'évolution vers une fibrose pulmonaire, qui peut être fatale. Cet effet

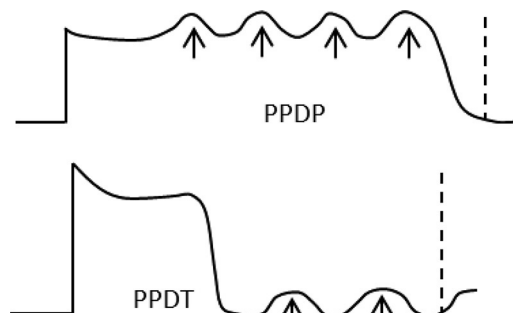


Figure 9.5. Post-potentiels dépolarisants précoces (PPDP) consécutifs à l'administration des AAR IA pouvant conduire à des torsades de pointes. Il faut les différencier des post-potentiels dépolarisants tardifs qui sont provoqués, par exemple, par de fortes doses de digitiques.

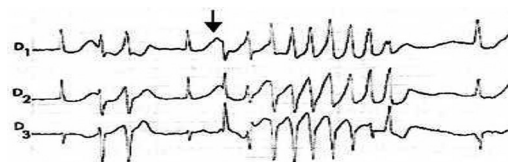


Figure 9.6. Torsades de pointes. La flèche indique le déclenchement de torsades de pointes.

indésirable est lié à la dose totale cumulée. L'amiodarone provoque également des troubles thyroïdiens — élévation des concentrations plasmatiques en thyroxine (T4), baisse de celles de triiodothyronine (T3) sans retentissement clinique notable, le plus souvent. La survenue d'une hypothyroïdie est fréquente mais elle n'impose habituellement pas l'interruption du traitement. En revanche, une hyperthyroïdie, plus rare, peut nécessiter l'arrêt du traitement et un acte chirurgical.

Des effets indésirables au niveau du système nerveux central, tels qu'ataxie, tremblements, cauchemars, hypertension intracrânienne et neuromyopathie sensorimotrice, ont été rapportés. Des hépatites cytolytiques, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportées. Enfin, la protection contre le rayonnement solaire est nécessaire en raison du risque de phototoxicité. Plus récemment, des cas de phlébite après l'administration d'amiodarone ont été signalés.

Contre-indications

Les contre-indications de l'amiodarone sont essentiellement liées à la préexistence d'arythmies supraventriculaires : bradycardie sinusale, BSA, BAV. En raison du risque d'hyperthyroïdie, elle est contre-indiquée en cas d'hyperthyroïdie préexistante. La contre-indication s'applique également aux enfants de moins de trois ans, aux femmes enceintes et allaitantes. Les AAR III sont contre-indiqués avec des médicaments potentiellement torsadogènes (cf. *infra*).

Interactions médicamenteuses

D'ordre pharmacocinétique

L'amiodarone est métabolisée par le CYP3A4 et donc une attention particulière doit être portée lors de son association à des inhibiteurs (certains macrolides, azolés, quelques antiparasitaires) et induceurs du CYP3A4 (barbituriques, rifampicine). L'amiodarone inhibe la biotransformation hépatique de nombreux médicaments, dont les concentrations plasmatiques et, en conséquence, la toxicité peuvent être accrues. Il s'agit essentiellement de la simvastatine, du tacrolimus, du dabigatran, de la lidocaïne, de la ciclosporine, de la phénytoïne.

Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de l'amiodarone diminuent lors de son association à l'orlistat (utilisé dans le traitement de l'obésité), nécessitant une surveillance clinique attentive.

D'ordre pharmacodynamique

Tous les AAR III sont potentiellement torsadogènes. Leur association à d'autres médicaments eux-mêmes torsadogènes (AAR IA, bépridil, érythromycine par voie IV...) est *a priori* contre-indiquée. Il en est de même des médicaments hypokaliémians (diurétiques de l'anse et thiazidiques, corticoïdes) et bradycardisants (digitaliques, β -bloquants, inhibiteurs calciques, anticholinestérasiques). Une grande prudence s'impose en cas d'association des AAR III à d'autres médicaments potentiellement torsadogènes, comme certains psychotropes, la méthadone, des antiparasitaires (halofantrine, luméfantine, pentamidine).

Enfin, l'association des AAR III à des médicaments inotropes négatifs, bradycardisants ou qui ralentissent la conduction atrioventriculaire (AAR II et IV) doit être évitée ou au moins particulièrement surveillée.

Chapitre 10

Autres antiarythmiques : digitaliques et ATP

Rédacteurs : J.-L. Cracowski¹, Q. Timour² Relecteurs : V. Michel³, B. Muller³

¹Faculté de médecine de Grenoble, ²Faculté de médecine de Lyon-Est, ³Faculté de pharmacie de Bordeaux

Points clés

Les digitaliques sont des substances d'origine végétale, appartenant au groupe des tonicardiaques ou glycosides cardiaques. Seule la digoxine est commercialisée. L'effet de la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est lié à son effet inotrope positif et à son effet de contrôle de la fréquence ventriculaire dans la fibrillation atriale. Cependant, les glycosides cardiaques modulent également l'activité du système nerveux autonome, ce qui contribue à leur efficacité. La digoxine a un faible index thérapeutique, nécessitant une surveillance régulière clinique et biologique par suivi thérapeutique pharmacologique, avec un risque important d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses ou d'intoxications.

L'adénosine triphosphate (ATP, Krenosin) peut activer les récepteurs purinergiques (récepteurs membranaires A1 et A2 de l'adénosine) et ainsi réduire les tachycardies jonctionnelles. Elle est également indiquée dans le traitement du syndrome de Wolf-Parkinson-White. L'ATP peut provoquer des bradycardies, des blocs auriculoventriculaires (BAV), des céphalées, des troubles visuels... Elle est contre-indiquée chez les patients souffrant de maladie du sinus, avec un BAV ou l'asthme. Ses effets sont potentialisés par le dipyridamole et sont antagonisés par les bases xanthiques.

Digitaliques

Rappels physiopathologiques

Au niveau du cardiomyocyte, le Ca^{2+} extracellulaire entre à chaque dépolarisation *via* les canaux calciques voltage-dépendants de type L — ces canaux sont bloqués par les antagonistes calciques à tropisme cardiaque de type vérapamil et diltiazem (cf. chapitre 2). L'augmentation modérée de la concentration calcique cytosolique qu'elle entraîne induit la libération du Ca^{2+} stocké dans le réticulum sarcoplasmique (*via* le récepteur à la ryanodine RYR2). Ce phénomène est appelé la libération de calcium induite par le calcium, ou *calcium-induced calcium release* (figure 10.1). Il en résulte une augmentation de la concentration calcique cytosolique disponible pour interagir avec les protéines contractiles et, donc, une augmentation de la force de contraction des cardiomyocytes.

Pendant la repolarisation cardiomyocytaire, la diminution du calcium cytosolique est due à sa séquestration dans le réticulum sarcoplasmique par une Ca^{2+} -ATPase (SERCA) et à son efflux vers le milieu extracellulaire par une autre Ca^{2+} -ATPase

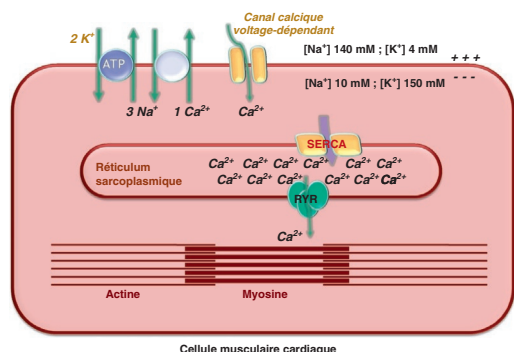


Figure 10.1. Mécanisme de la contraction des cardiomyocytes.

(PMCA) et par un antiport (ou échangeur) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. La capacité d'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de cet antiport dépend étroitement de la concentration cytosolique de sodium. En effet, d'une part l'antiport utilise le gradient sodique pour déplacer du calcium vers l'espace extracellulaire contre son propre gradient de concentration ; d'autre part, les concentrations extracellulaires de Na^+ et Ca^{2+} sont bien moins variables que les concentrations cytosoliques dans des conditions physiologiques.

Le sodium entré dans le cardiomyocyte est ensuite externalisé par la pompe Na^+/K^+ -ATPase (ou pompe à sodium). En effet, la pompe Na^+/K^+ -ATPase, en extrayant du sodium intracellulaire, est le principal déterminant de la concentration cytosolique en sodium. L'influx sodique suivant les potentiels d'action cardiaque en est le second déterminant.

Médicaments existants

Les digitaliques ont été découverts par William Withering, médecin et botaniste britannique du XVIII^e siècle. Withering constate que l'état de l'un de ses patients, atteint d'« hydropisie » (probablement des œdèmes liés à une insuffisance cardiaque congestive), s'améliore considérablement après l'administration d'un mélange de plantes. Withering étudie alors ce mélange, identifie que le principe actif est issu de la digitale pourpre et le nomme digitaline. Il est important de noter que la présence de ces substances dans les digitales est

un mécanisme de défense contre les herbivores vertébrés, ce qui explique la toxicité de ces plantes. Ces propriétés toxiques étaient d'ailleurs bien connues, d'où les surnoms des digitales : *Dead Man's Bells* ou *Witches' Gloves*.

Les digitaliques sont donc des substances d'origine végétale, issues de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*, figure 10.2) ou de la digitale laineuse (*Digitalis lanata*). Ces glycosides cardiaques possèdent un noyau stéroïde commun substitué par un ou plusieurs résidus glycosides en C3, d'où leur autre dénomination (glycosides cardiaques ou glycosides digitaliques). L'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque a réduit l'intérêt de cette classe thérapeutique qui reste cependant utilisée dans le contrôle du rythme cardiaque de la fibrillation atriale.

La digoxine est le seul digitalique actuellement utilisé. Elle est administrée par voie orale (comprimé et solution buvable) ou sous forme injectable.



Figure 10.2. Digitale (*Digitalis purpurea*).
(Cliché de J.-L. Cracowski.)

Mécanisme d'action

Effet inotrope positif

Les digitaliques sont de puissants et très sélectifs inhibiteurs du transport transmembranaire actif assuré par la Na^+/K^+ -ATPase (figure 10.3). Cet effet est lié à une liaison réversible, en compétition avec les ions K^+ , à la sous-unité α de la Na^+/K^+ -ATPase. En présence de digitalique, il existe donc une élévation de la concentration sodique cytosolique. Ceci réduit le gradient sodique transmembranaire; l'antiport $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ va alors fonctionner en mode inverse en faisant sortir le sodium vers le milieu extracellulaire et entrer le calcium dans le cytosol. Par conséquent, une quantité plus importante de calcium est recaptée dans le réticulum sarcoplasmique et libérée lors du phénomène de *calcium-induced calcium release* lors de la dépolarisation cellulaire suivante, ce qui augmente la contractilité myocardique (effet inotrope positif).

Action électrophysiologique

À des concentrations thérapeutiques, la digoxine diminue l'automatisme (action chronotrope négative) et ralentit la conduction atrioventriculaire (action dromotrope négative). Ces phénomènes sont liés à une augmentation du tonus vagal et une diminution du tonus sympathique. À des concentrations plus élevées, la digoxine augmente l'excitabilité ventriculaire (action bathmotrope positive).

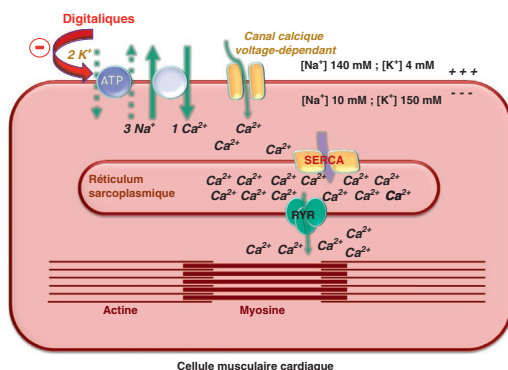


Figure 10.3. Mécanisme d'action myocardique de la digoxine.

Effet de régulation du tonus sympathique

Il existe un effet direct des digitaliques sur la réponse baroréflexe carotidienne aux variations de pression (sensibilité diminuée dans l'insuffisance cardiaque, restaurée, peut-être par inhibition de la Na^+/K^+ -ATPase des barorécepteurs), induisant une diminution du tonus sympathique. Cet effet de réduction de l'activation neurohormonale représente sans doute une part importante de l'action des digitaliques.

Effets utiles en clinique

Insuffisance cardiaque

La digoxine n'est plus un traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque. La digoxine a un effet neutre sur la mortalité, tout en améliorant les symptômes. Elle est donc indiquée uniquement en cas de fibrillation atriale associée pour ralentir la fréquence ventriculaire ou en recours chez des patients restant symptomatiques après traitement par les médicaments ayant démontré un effet bénéfique sur la mortalité (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et β -bloquants).

Troubles du rythme supraventriculaire

La digoxine est utilisée en cas de fibrillation atriale ou de flutter atrial à réponse ventriculaire rapide — pas d'effet antiarythmique direct, mais amélioration de la tolérance hémodynamique par ralentissement de la fréquence cardiaque et de la conduction atrioventriculaire.

Posologie

Digoxine :

- chez l'adulte : traitement d'entretien 0,25 mg par jour ;
- sujet âgé : 0,125 mg par jour ;
- traitement d'attaque par voie IV : 1 à 2 ampoules (0,50 mg) par jour.

cependant de noter que l'efficacité neurohormonale est atteinte pour des concentrations de 0,5 à 1 ng/ml, alors que l'effet maximal sur la contractilité est observé pour des concentrations de 1,4 à 1,8 ng/ml.

Il existe clairement un chevauchement des valeurs de concentrations plasmatiques entre les zones thérapeutique et toxique, avec une corrélation entre risque de décès et concentrations même pour des concentrations thérapeutiques. Néanmoins, la toxicité se manifeste généralement pour des concentrations plasmatiques de digoxine supérieures à 2,0 ng/ml.

Effets indésirables des digitaliques

Aux doses thérapeutiques

Les effets indésirables sont rares si les concentrations plasmatiques sont adéquates. La survenue d'effets indésirables est en général un signe de surdosage (tableau 10.3). On distingue des effets cardiaques (les plus graves, résultant de la majoration des effets chronotrope négatif, dromotrope négatif et bathmotrope positif) et des effets extra-cardiaques (digestifs, neurosensoriels).

Intoxication aiguë et surdosage

Symptômes

- Troubles cardiaques avec anomalies de l'ECG potentiellement graves, voire mortels : tous les troubles de la conduction et de l'excitabilité

peuvent être observés (extrasystoles ventriculaires, souvent bigémínées, tachycardie ventriculaire, tachysystolie atriale avec conduction 2/1, troubles de conduction).

- Troubles digestifs : premiers signes de surdosage (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées).
- Troubles visuels : dyschromatopsie (troubles de la vision des couleurs), hallucinations visuelles.
- Troubles neurologiques : vertiges, céphalées, insomnie, troubles psychiques chez le sujet âgé.

On considère que la toxicité se manifeste généralement pour des taux supérieurs à 2,0 ng/ml, mais il convient de se rappeler qu'il s'agit d'un seuil relativement arbitraire.

Conduite d'urgence

- Dans le cas d'un surdosage thérapeutique :
 - arrêt du digitalique et repos ;
 - s'abstenir d'antiarythmiques ou d'isoprénaline du fait du risque accru de troubles de rythme ventriculaire ;
 - en cas de bradycardie : atropine ;
 - en cas d'hyperexcitabilité myocardique : phénytoïne, lidocaïne.
- L'utilisation des anticorps monoclonaux spécifiques Fab, antidote spécifique, est indiquée en cas de toxicité avec mise en jeu du pronostic vital (arythmies ventriculaires graves ou BAV ne répondant pas à l'atropine). Ces anticorps sont issus d'immunoglobulines de moutons immunisés avec un digitalique, fournis sous forme de poudre lyophilisée. Leur efficacité repose sur une liaison quasi complète de la fraction libre de

Tableau 10.3 Effets indésirables des digitaliques.

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Nausées et vomissements	Modérée	Fréquent	Ce sont les premiers signes de surdosage
Troubles de l'excitabilité ventriculaire	Variable	Fréquent	Survenue d'extrasystoles ventriculaires (figure 10.4), signe d'alerte
Modifications électrocardiographiques sous digoxine aux doses thérapeutiques	Modérée	Très fréquent	Bradycardie sinusale ou ralentissement d'une fibrillation auriculaire par ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire Raccourcissement de l'intervalle QT Sous-décalage en cupule du segment ST (figure 10.5), prédominant dans les dérivations précordiales gauches ; il ne s'agit pas d'un signe de surdosage ou de toxicité mais d'imprégnation Aplatissement ou négativation des ondes T ; ces anomalies (aplatissement ou négativation) des ondes T rendent difficile l'interprétation de la repolarisation



Figure 10.4. Extrasystole ventriculaire.

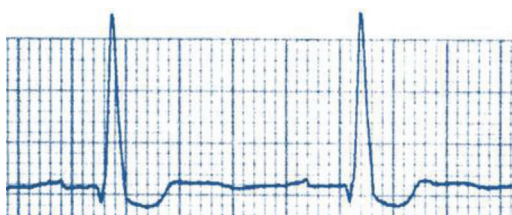


Figure 10.5. Cupule digitalique.

digoxine présente dans l'espace extracellulaire, entraînant la formation de complexes anticorps-digoxine inactifs. Le gradient de concentration provoque une diffusion de la digoxine intracellulaire vers l'espace extracellulaire où elle est neutralisée par les anticorps. Il existe un risque de choc anaphylactique. La dose administrée dépend de la quantité de digoxine à neutraliser.

Adénosine triphosphate : ATP (Krenosin®)

L'adénosine triphosphate (ATP) peut provoquer la conversion en rythme sinusal des tachycardies jonctionnelles, même lorsqu'elles sont associées à un syndrome de Wolf-Parkinson-White, et, de ce fait, il constitue le traitement d'urgence des tachycardies jonctionnelles et du syndrome de Wolf-Parkinson-White — lié à la présence d'un faisceau accessoire, le faisceau de Kent, mettant en contact les atrijs avec les ventricules (figure 10.6). L'ATP constitue le traitement d'urgence des tachycardies

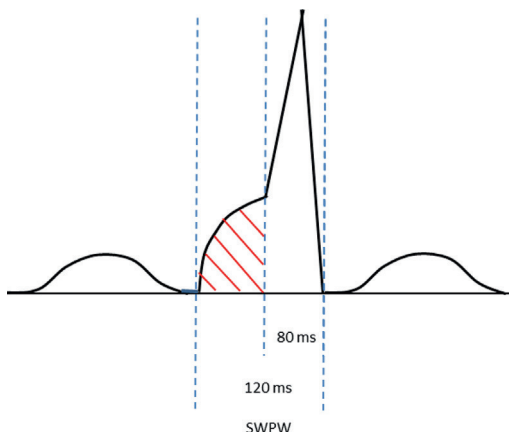


Figure 10.6. Syndrome de Wolf-Parkinson-White.

En hachuré, l'onde delta qui illustre le contact direct entre oreillettes et ventricules.

jonctionnelles ; il déprime fortement, bien que de façon transitoire, la conduction atrioventriculaire. Il est également utilisé à des fins diagnostiques et pour l'exploration électrophysiologique des tachycardies supraventriculaires à complexes larges du fait d'une aberration de conduction.

Pharmacocinétique

L'administration se fait par voie IV et il y a peu de données sur les caractéristiques cinétiques de ce produit. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques secondes et ne semble pas modifiée en cas d'insuffisance rénale.

Mécanisme d'action

L'ATP agit par l'intermédiaire des récepteurs purinergiques P1 (A1, A2). Il stimule efficacement :

- les récepteurs A1, empêchant alors l'activation de l'adénylate cyclase et, ainsi, la transformation de l'ATP en AMPc, dont les concentrations intracellulaires diminuent ; il s'ensuit une inhibition du courant calcique entrant lent et, en conséquence, une inhibition de la libération de calcium à partir des réserves sarcoplasmiques : c'est ce mécanisme qui explique son efficacité dans le traitement des tachycardies jonctionnelles ;

- les récepteurs A₂, ce qui explique son effet vasodilatateur et coronarodilatateur ; il en résulte une stimulation sympathique réflexe à l'hypotension engendrée par l'ATP et qui se traduit par une augmentation de la fréquence cardiaque ; cependant, l'action sur les récepteurs A₂ est mineure par rapport à celle obtenue sur les récepteurs A₁.

Indications

Traitement d'urgence (en condition de surveillance permanente du rythme cardiaque et de possibilité de réanimation cardiaque) des tachycardies jonctionnelles, du syndrome de Wolf-Parkinson-White, notamment chez les femmes enceintes et en pédiatrie, exploration électrophysiologique des tachycardies supraventriculaires.

NB : L'adénosine peut induire une activité ectopique des veines pulmonaires, ce qui peut faciliter la récurrence d'une fibrillation atriale.

Effets indésirables

Cardiaques

Arythmies, bradycardie, hypotension.

Extracardiaques

Anxiété, céphalées, syncope, vision trouble, acouphènes, douleurs, oppression thoracique.

Contre-indications

Hypersensibilité, BAV et maladie du sinus, sauf chez les patients appareillés (stimulateur cardiaque), asthme.

Interactions médicamenteuses

Synergiques

Le dipyridamole inhibe le métabolisme de l'adénosine et peut multiplier ses effets par 4. De plus, les effets de l'adénosine sont potentialisés par les médicaments qui ralentissent la conduction atrioventriculaire.

Antagonistes

Théophylline et autres bases xanthiques (thé, café) peuvent antagoniser les effets de l'adénosine.

NB : Le Krenosin peut être utilisé en association à d'autres AAR de classe I, II, III et IV ainsi qu'avec la digoxine.

Chapitre 11

Inhibiteurs du courant I_f

Rédacteur : Q. Timour¹ Relecteurs : C. Ribuo², C. Funck-Bretano³

¹Faculté de médecine de Lyon-Est, ²Faculté de pharmacie de Grenoble, ³Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris

Points clés

Découvert dans les cellules du nœud sinusal (ou nœud sinuatrial), le courant I_f fait partie des canaux HCN (*Hyperpolarisation-activated Cyclic Nucleotide-gated channels*). Ce courant est appelé « funny » car il est activé par l'hyperpolarisation, alors que les autres courants (appelés courants voltage-dépendants ou VOC, *Voltage-Operated Channels*) sont activés par la dépolarisation. Il s'agit de courants pacemaker qui interviennent dans la dépolarisation diastolique des cellules du nœud sinusal et sont donc impliqués dans la genèse du rythme cardiaque. Le courant I_f s'active entre -50 et -80 mV à la fin de la repolarisation et au cours de la dépolarisation diastolique lente (ddl), ce qui accentue la pente de la ddl et, ainsi, augmente la fréquence sinusale. Un effet similaire est obtenu par la stimulation β -adrénergique. À l'inverse, une stimulation parasympathique, en libérant l'acétylcholine, atténue la pente de la ddl et diminue la fréquence cardiaque ; cette action semble être liée à l'inhibition de l'adénylate cyclase (effet inverse d'une stimulation sympathique).

Sur le plan pharmacologique, l'activité de ce courant est bloquée par l'ivabradine, inhibiteur spécifique du canal I_f au niveau du nœud sinusal. De ce blocage résulte une baisse de la fréquence sinusale. L'action de l'ivabradine sur le nœud sinusal et l'absence d'effet inotrope négatif lui permet d'être utilisée dans le traitement des cardiopathies ischémiques. En effet, l'ivabradine, comme les β -bloquants, limite efficacement l'ischémie myocardique induite par l'exercice mais, contrairement aux β -bloquants, elle n'altère pas la contractilité cardiaque et ne ralentit pas la conduction atrioventriculaire. Des études cliniques indiquent qu'en cas d'angor stable, l'ivabradine exerce une action anti-ischémique myocardique identique à celle obtenue avec un β -bloquant mais n'a pas d'effet antiarythmique.

Rappels physiopathologiques

La genèse de la fréquence cardiaque dépend de l'activité des cellules pacemaker du nœud sinusal. Ces cellules sont douées de propriétés d'automatisme spontané et sont donc capables de s'auto-dépolariser. En effet, lorsque la phase de repolarisation amène le potentiel de membrane au niveau du potentiel diastolique maximal (PDM), la dépolarisation diastolique lente (ddl) déplace le potentiel de repos de la membrane au potentiel seuil de dépolarisation et un nouveau potentiel d'action se développe. La propagation de ce potentiel d'action dans le tissu nodal assure la contraction cardiaque. La fréquence cardiaque dépend donc de la pente de la ddl : si la pente est accentuée, la fréquence augmente, et inversement (figure 11.1).

Découvert dans les cellules du nœud sinusal, le courant I_f fait partie des canaux HCN (*Hyperpolarisation-activated Cyclic Nucleotide-gated channels*). Ce courant est appelé « funny » car il est activé par l'hyperpolarisation, alors que les autres courants (appelés courants voltage-dépendants, ou VOC, *Voltage-Operated Channels*) sont activés par la dépolarisation. Il s'agit de courants pacemaker qui interviennent dans la dépolarisation diastolique des cellules du nœud sinusal et sont donc impliqués dans la genèse du rythme cardiaque.

Le courant I_f s'active entre -50 et -80 mV à la fin de la repolarisation et au cours de la ddl, ce qui

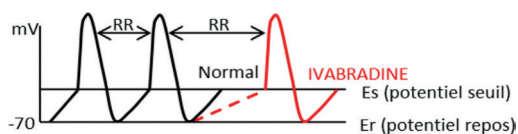


Figure 11.1. Effet de l'ivabradine sur la fréquence cardiaque par l'atténuation de la pente de la ddl (en rouge).

accentue la pente de la ddl et, ainsi, augmente la fréquence sinu-ale. Ce courant entrant augmente au cours du temps, expliquant l'augmentation progressive de la pente de la ddl. Le potentiel d'inversion de ce courant est d'environ -30 mV, ce qui est dû à une perméabilité partielle aux ions Na^+ et K^+ (fraction respective de 0,27 et 0,73). Dans ces conditions, le gradient électrochimique du Na^+ est plus important que celui du K^+ , ce qui explique que le courant global est dépolarisant.

L'activité de ce canal dépend de la concentration en AMPc :

- lors d'une stimulation β -adrénergique, la concentration en AMPc augmente, favorisant sa fixation sur le canal I_f et, en conséquence, son ouverture : c'est précisément cette ouverture qui accentue la pente de ddl, augmentant ainsi la fréquence cardiaque ;
- on obtient l'effet inverse lors d'une stimulation parasympathique qui diminue la concentration en AMPc, compromettant ainsi l'ouverture du canal I_f : il en résulte une atténuation de la pente de ddl et une réduction de la fréquence cardiaque.

Mécanisme d'action

Le seul inhibiteur du courant I_f actuellement disponible est l'ivabradine (Procoralan®). Il existe des comprimés de Procoralan® dosés à 5 ou 7,5 mg.

L'ivabradine inhibe le courant I_f , atténue la pente de ddl et, ainsi, diminue la fréquence cardiaque (figure 11.1). Son action dépend de l'état de l'ouverture du canal I_f : si le canal est ouvert, c'est-à-dire activé, la fréquence est élevée et l'ivabradine la diminue considérablement. En revanche, lorsque le canal est fermé, la pente est atténuée et l'action de l'ivabradine est modeste.

Pharmacodynamie des effets utiles en clinique

Si les concentrations en AMPc augmentent, l'ivabradine exerce son action pharmacodynamique en inhibant le courant pacemaker I_f . Il en résulte une atténuation de la pente de la ddl des cellules du nœud sinusal et, en conséquence, une réduction de la fréquence cardiaque. L'inhibition du courant I_f étant spécifique, aucune autre propriété (électrophysiologique ou hémodynamique) cardiaque n'est affectée. En effet, aux doses thérapeutiques, l'administration d'ivabradine n'entraîne aucune modification significative du temps de conduction sino-atriale, atrioventriculaire ou intraventriculaire. Elle n'affecte pas non plus la repolarisation des myocytes ventriculaires, n'altère pas la contractilité cardiaque et ne modifie pas la pression artérielle.

Rappelons qu'une fréquence cardiaque élevée joue un rôle délétère important dans la survenue d'événements néfastes chez le coronarien chez qui la tachycardie augmente le risque d'épisodes ischémiques. Il a, par ailleurs, été démontré qu'une réduction de 10 bpm de la fréquence cardiaque réduit la mortalité d'origine cardiaque de 26 % en période post-infarctus. Ce constat indique l'existence d'une étroite corrélation entre fréquence cardiaque et mortalité chez les patients atteints de coronaropathie ischémique.

L'ivabradine exerce une action anti-ischémique s'expliquant par la baisse de la fréquence cardiaque sinu-ale qui diminue la consommation myocardique en oxygène (MVO_2) et améliore l'apport en O_2 en allongeant la durée de la diastole ainsi que la relaxation cardiaque. Ceci favorise la perfusion coronarienne, qui s'exerce préférentiellement en diastole, et améliore la fraction d'éjection ventriculaire (figure 11.2).

La réduction de la fréquence cardiaque obtenue par l'ivabradine et les conséquences favorables sur la perfusion coronarienne qui en découlent lui permettent d'être utilisée chez les patients en rythme sinu-ale dans le traitement des formes stables et chroniques de l'angor, notamment, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux β -bloquants. L'association de l'ivabradine aux β -bloquants est possible si la fréquence cardiaque sinu-ale est supérieure à 60 bpm.

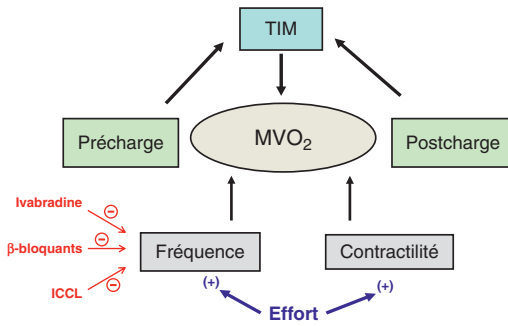


Figure 11.2. Facteurs modifiant la consommation myocardique en oxygène (MVO_2).

TIM, tension intramyocardique; ICCL, inhibiteurs des canaux calciques lents.

D'une manière générale, l'ivabradine améliore la tolérance à l'effort et diminue d'environ 70 % la fréquence des crises angineuses. En effet, elle augmente la durée totale de l'exercice, retarde le délai d'apparition de la douleur angineuse ainsi que le délai d'apparition du sous-décalage du segment ST.

Enfin, il a été montré un bénéfice de l'ivabradine associée au traitement standard chez des patients avec une insuffisance cardiaque chronique de classe II à IV de NYHA et une fréquence cardiaque de repos supérieure ou égale à 75 bpm.

Indications

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'angor stable et chronique chez les patients en rythme sinusal, notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication aux β -bloquants.

Elle est également indiquée seule (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux β -bloquants) ou en association aux β -bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, de stade II à IV de NYHA, lorsque la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm et la fraction d'éjection systolique inférieure ou égale à 35 %.

Pharmacocinétique

Administrée par voie orale, l'ivabradine subit un effet de premier passage intestinal et hépatique, si

bien que sa biodisponibilité n'excède pas 40 %. Le pic de concentration plasmatique maximal ($C_{\max}$) est atteint en une heure. La résorption de l'ivabradine est retardée par les aliments. Cependant, il est conseillé de l'administrer au milieu de repas afin de réduire la variabilité intra-individuelle de ses concentrations plasmatiques.

Dans le sang, l'ivabradine se fixe pour environ 70 % aux protéines plasmatiques. Sa fraction libre diffuse dans les tissus de façon importante puisque son volume de distribution peut atteindre une centaine de litres.

Sa biotransformation débute dès son arrivée dans l'intestin et se poursuit dans le foie. Elle est assurée par le CYP3A4 et conduit à un métabolite actif, lui-même dégradé par le CYP3A4. De ce fait, les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 peuvent modifier les concentrations plasmatiques de l'ivabradine et, en conséquence, ses taux tissulaires et donc l'activité thérapeutique de l'ivabradine (cf. *infra*, Interactions médicamenteuses). En revanche, l'ivabradine n'a que peu d'effet sur l'activité du CYP3A4 et ne modifie pas les concentrations plasmatiques des substrats de ce cytochrome.

L'élimination de l'ivabradine est mixte : fécale et urinaire dans les mêmes proportions. L'administration de l'ivabradine chez le sujet âgé et/ou insuffisant rénal (clairance de la créatinine <15 ml/min) ne nécessite pas de réduction posologique. En revanche, une insuffisance hépatique sévère est une contre-indication à son utilisation.

Contre-indications

Contre-indications absolues

L'ivabradine est contre-indiquée en cas d'allergie, de bradycardie (fréquence inférieure à 60 bpm), de bloc sino-auriculaire, de dysfonctionnement sinusal, de BAV, d'angor instable, de choc cardiogénique, de collapsus cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque aiguë, décompensée ou non contrôlée, en phase aiguë d'un infarctus du myocarde, en cas de port d'un pacemaker, en cas d'insuffisance hépatique, de grossesse et d'allaitement ainsi que chez les nourrissons, enfants et patients de moins de dix-huit ans. L'association de l'ivabradine à certains

médicaments est également contre-indiquée (cf. *infra*, Interactions médicamenteuses).

Contre-indications relatives

L'administration de l'ivabradine est déconseillée en cas de fibrillation atriale et chez les patients ayant une arythmie cardiaque compromettant le fonctionnement normal du nœud sinusal. Son utilisation doit également être évitée en cas d'accident vasculaire cérébral et chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT.

Effets indésirables

Effets indésirables cardiaques

L'ivabradine peut provoquer des hypotensions probablement liées à la baisse de la fréquence cardiaque.

De plus, des cas de bradycardie dose-dépendante ont été rapportés avec une baisse de la fréquence cardiaque parfois sévère, de l'ordre de 40 bpm, chez 3,3 % des patients.

Plus rarement, l'ivabradine a provoqué des extrasystoles supraventriculaires, des BAV du 1^{er} degré, des extrasystoles ventriculaires et, exceptionnellement, des fibrillations atriales, des BAV du 2^e et du 3^e degré et la maladie du sinus.

Autres effets indésirables

L'ivabradine peut, du fait de sa fixation sur les canaux I_h — ce courant, nommé I_Q pour *queer*, «étrange», s'active également lors de l'hyperpolarisation et possède une structure proche de celle du canal I_f — au niveau des yeux, provoquer des troubles visuels (phosphènes). Ces phosphènes touchent plus de 10 % des patients traités; ils sont doses-dépendants, disparaissent le plus souvent au cours du traitement et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Les autres effets indésirables sont représentés par des réactions allergiques (urticaire, angioedème, oedème de Quincke), des altérations de l'état général (asthénie, crampes, lipothymie, syncope, ver-

tige), des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, constipation) ou urogénitaux.

Interactions médicamenteuses

D'ordre pharmacocinétique

L'ivabradine est métabolisée par le CYP3A4. De ce fait, ses concentrations plasmatiques et, en conséquence, ses taux tissulaires augmentent ou diminuent respectivement lors de son association à un inhibiteur ou à un inducteur du CYP3A4.

Les inhibiteurs du CYP3A4 sont des macrolides, des azolés (itraconazole, miconazole, fluconazole), des inhibiteurs des canaux calciques lents (vérapamil, diltiazem), des anti- H_2 (cimétidine), des inhibiteurs de protéases (ritonavir, indinavir...) et l'amiodarone. L'association de ces substances à l'ivabradine augmente la toxicité de cette dernière.

Les inducteurs du CYP3A4 (barbituriques, phénytoïne, millepertuis) peuvent compromettre son efficacité thérapeutique en cas d'association à l'ivabradine.

NB : L'association de l'ivabradine aux azolés, macrolides et inhibiteurs de protéase est contre-indiquée. À titre d'exemple, l'exposition plasmatique à l'ivabradine est multipliée par 8 en cas de son association à la josamycine (macrolide).

Il faut réduire la posologie de l'ivabradine en cas d'association à d'autres inhibiteurs du CYP450. Son association aux inducteurs enzymatiques nécessite, en revanche, une augmentation de sa posologie.

D'ordre pharmacodynamique

La baisse de la fréquence cardiaque avec l'ivabradine prédispose aux torsades de pointes en cas d'association à des médicaments potentiellement torsadogènes : antiarythmiques de classes IA et III, bépridil, certains neuroleptiques (pimozide, ziprasidone, sertindole), antipaludéens (mefloquine) et macrolides (érythromycine).

Chapitre 12

Médicaments anticoagulants

Rédacteurs : P. Ambrosi¹, A. Pathak², A.-L. Bourgeois² Relecteur : Y. Donazzolo³

¹Faculté de médecine de Marseille, ²Faculté de médecine de Toulouse, ³Eurofins Optimed, Gières

Points clés

Les héparines de bas poids moléculaire et le fondaparinux sont à la base du traitement préventif de la thrombose veineuse et sont une des principales options à la phase initiale du traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique et des syndromes coronariens aigus. Ces molécules s'accumulent en cas d'insuffisance rénale.

L'héparine non fractionnée est l'anticoagulant à privilégier chez l'insuffisant rénal dans les situations aiguës. Ses principaux inconvénients, outre la voie parentérale, sont la nécessité de contrôles biologiques quotidiens pour les doses curatives et le risque de thrombopénie induite.

Les antivitamines K gardent une place importante dans le traitement au long cours de la maladie thromboembolique veineuse et de la fibrillation atriale, en particulier chez l'insuffisant rénal, en dépit d'une iatrogénie importante et de très fréquentes interactions alimentaires et médicamenteuses.

Les nouveaux anticoagulants oraux sont indiqués dans la fibrillation atriale non valvulaire et en prévention de la thrombose veineuse après mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou. De plus, les anticoagulants oraux directs sont indiqués dans le traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique. La principale limite de ces nouveaux anticoagulants est le risque hémorragique en cas d'insuffisance rénale sévère et l'absence de schéma validé de prise en charge des hémorragies sous ce type de traitement.

locale complexe. Il doit en effet être suffisamment inhibé pour assurer une fluidité sanguine permettant la distribution de l'oxygène et des éléments nutritifs aux différents tissus et doit être facilement activé afin de colmater une brèche du réseau vasculaire et ainsi ne pas avoir un déversement complet du contenu sanguin en dehors du réseau cardiovasculaire.

L'hémostase comporte deux phases : le temps plaquettaire et l'hémostase secondaire (figure 12.1). Le temps plaquettaire, ou hémostase primaire, consiste en l'activation des plaquettes au contact des surfaces sous-endothéliales, amplifiée par divers médiateurs, et aboutit à l'agrégation plaquettaire. L'hémostase secondaire, ou coagulation proprement dite, peut se résumer à l'activation en cascade de plusieurs facteurs protéiques, aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine. C'est la

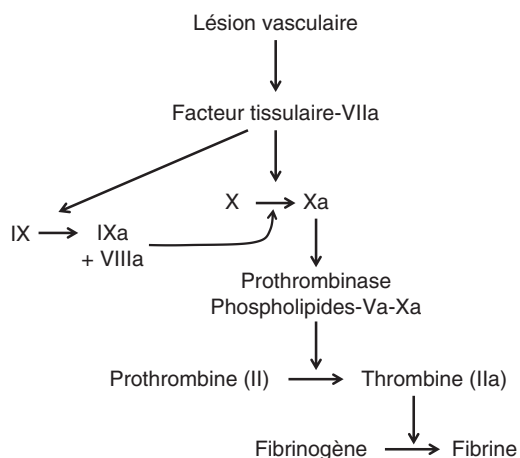


Figure 12.1. Hémostase secondaire.

Rappels physiologiques

Le processus de coagulation est un état en perpétuel équilibre comprenant une régulation systémique et

fibrine qui forme l'essentiel de l'architecture du caillot où sont faits prisonniers des globules rouges qui donnent sa couleur au caillot rouge. Les principaux facteurs déclenchant l'activation de la coagulation sont le contact du sang avec le facteur tissulaire (FT) exposé au niveau d'une lésion vasculaire et la stase sanguine. Certains états favorisent la thrombose veineuse et parfois la thrombose artérielle : la grossesse, l'exposition aux œstrogènes de

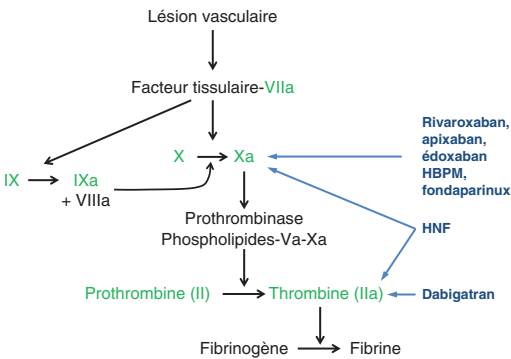


Figure 12.2. Points d'impact des différents anticoagulants. En vert, facteurs diminués par les AVK.

synthèse, le syndrome des antiphospholipides et les thrombophilies héréditaires.

La part respective du caillot plaquettaire, résultat de l'hémostase primaire, et du caillot fibrineux, résultat de la coagulation, varie selon la localisation. La thrombose artérielle résulte avant tout d'un caillot plaquettaire sur une lésion de la paroi artérielle, principalement une rupture ou une ulcération de plaque d'athérosclérose. La thrombose veineuse ou dans l'atrium, au contraire, résulte principalement de l'activation de l'hémostase secondaire à la suite d'un phénomène de stase. De ce fait, les antithrombotiques privilégiés sont d'une part les antiagrégants dans la pathologie artérielle et d'autre part les anticoagulants dans la maladie veineuse thromboembolique et la fibrillation atriale.

Les facteurs de la coagulation sont fabriqués par le foie et, parmi eux, les facteurs II, VII, IX et X sont vitamine K-dépendants, c'est-à-dire que leur synthèse nécessite la vitamine K comme cofacteur. Les anticoagulants bloquent à divers niveaux la cascade de la coagulation (figure 12.2), principalement au niveau du facteur X et du facteur II (prothrombine) mais pas exclusivement ; ainsi, les

Tableau 12.1. Médicaments existants et indications correspondantes.

	Prévention MVTE Orthopédie	Prévention MVTE Médecine	Curatif MVTE	FA non valvulaires	SCA
HNF	×	×	×		×
HBPM					
Nadroparine	×	×	×		×
Daltéparine	×	×	×		×
Tinzaparine	×		×		×
Énoxaparine	×	×	×		×
Fondaparinux	×	×	×		×
AVK					
Fluindione			×	×	
Acénocoumarol			×	×	
Warfarine			×	×	
AOD					
Dabigatran	×			×	
Rivaroxaban	×		×	×	×
Apixaban	×			×	

MVTE, maladie veineuse thromboembolique ; FA, fibrillation auriculaire ; SCA, syndrome coronarien aigu.

antivitamines K bloquent la synthèse des facteurs II, VII, IX, X.

Médicaments existants

Les médicaments anticoagulants sont classés en trois catégories :

- héparine et dérivés : héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux ;
- antivitamines K (AVK) ;
- anticoagulants oraux directs (AOD).

Le [tableau 12.1](#) indique les principales indications des différents médicaments.

Tous, sauf HBPM et fondaparinux, sont indiqués en première intention dans la prévention des complications thromboemboliques de la fibrillation atriale (FA). Lors de la découverte d'une FA non valvulaire à risque thrombotique élevé, deux stratégies sont possibles : AOD d'emblée ou traitement par héparine relayé par AVK.

Dans la maladie veineuse thromboembolique (MVTE), là encore deux stratégies sont possibles : héparine ou HBPM relayées par AVK, ou AOD d'emblée.

Deux indications sont spécifiques aux AVK : prévention au long cours des thrombus ventriculaires gauches et prévention des complications thromboemboliques de la FA valvulaire et des prothèses valvulaires.

Héparines et dérivés

Mode d'action

Les héparines et leurs dérivés forment une famille d'anticoagulants administrés par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC).

Héparine non fractionnée (HNF)

L'HNF est fabriquée à partir d'intestins de porc. Elle se lie à l'antithrombine qu'elle potentialise avec un effet anti-IIa et un effet anti-Xa. Elle est

disponible sous forme injectable IV et sous forme injectable SC (héparine calcique). Elle est formée d'un mélange de longues molécules de glycosaminoglycanes, de poids moléculaire variant de 10 000 à 30 000 daltons. Les chaînes d'héparine sont susceptibles de former des complexes avec le facteur 4 plaquettaire et ce motif antigénique peut alors entraîner la formation d'autoanticorps responsables de thrombopénies. La recherche s'est donc dirigée vers des molécules de plus petites tailles gardant le site actif de l'HNF.

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les HBPM sont issues du fractionnement de l'HNF et ont un poids moléculaire variant de 2 000 à 10 000 daltons. Elles possèdent toutes un site commun de cinq sucres spécifiques permettant la liaison à l'antithrombine. Ces molécules ont un effet anti-Xa très supérieur à leur effet anti-IIa. En effet, pour inhiber la thrombine, l'héparine doit se lier à la fois sur la thrombine, sur le facteur IIa et sur l'antithrombine, tandis que l'inhibition du facteur Xa nécessite seulement la liaison de l'héparine à l'antithrombine. Elles ont une très bonne biodisponibilité et leur effet anticoagulant peut être prédit de manière fiable en tenant compte du poids de l'individu. Cependant, ces HBPM peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale et conservent la capacité de provoquer des thrombopénies.

Fondaparinux

Le fondaparinux est fabriqué par synthèse chimique. Sa molécule ne comporte que cinq sucres et garde le site actif anti-Xa des HBPM. Du fait de sa petite taille, il est beaucoup moins immunogène et ne provoque pas de thrombopénie. Lui aussi s'accumule en cas d'insuffisance rénale.

Effets utiles en clinique

Les héparines et dérivés sont indiqués dans les situations suivantes.

Prévention de la thrombose veineuse en milieu médical et en milieu chirurgical

La dose recommandée avec l'héparine calcique est de 5 000 UI SC deux fois par jour, qui peut être portée à 5 000 UI trois fois par jour dans certaines situations à haut risque thrombotique. D'une manière générale, en dehors du cas de l'insuffisance rénale sévère, les HBPM et le fondaparinux ont largement supplanté l'HNF dans cette indication, en raison de leur commodité d'utilisation, une seule injection SC quotidienne étant le plus souvent suffisante.

Traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique

Le traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique est une indication fréquente des héparines et de leurs dérivés. Il faut privilégier le fondaparinux et les HBPM et, parmi elles, les molécules qui peuvent être administrées en une seule injection SC par jour : tinzaparine, dalteparine. La dose d'HBPM ou de fondaparinux est adaptée au poids du sujet. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'HNF s'impose à la dose initiale de 20 UI/kg/h. La durée de traitement par héparines doit être la plus courte possible du fait du risque de thrombopénie : le relais par AVK est débuté en même temps que l'héparine ou le lendemain. À noter que seul le fondaparinux a une AMM pour le traitement curatif de la thrombose veineuse superficielle.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse

Toutes les héparines peuvent être utilisées dans cette indication.

Syndromes coronaires aigus

L'HNF, les HBPM (énoxaparine) et surtout le fondaparinux sont alors indiqués en complément du traitement antiagrégant pendant une courte

période, souvent moins de 48 heures. Le but principal est de diminuer le risque thrombotique associé aux manœuvres de revascularisation. L'énoxaparine ou le fondaparinux sont administrés le plus souvent par voie IV lors de l'angioplastie et peuvent être poursuivis par voie SC. Par ailleurs, HBPM ou fondaparinux sont également souvent administrés à dose prophylactique tant que le patient est alité.

Embolies artérielles extracérébrales

Les embolies artérielles extracérébrales demeurent une indication quasi exclusive de l'HNF, à la dose initiale de 20 UI/kg/h précédée d'un bolus de 50 UI/kg.

Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique

Elles sont indiquées dans le [tableau 12.2](#).

Sources de variabilité de la réponse

Les héparines et le fondaparinux ne présentent pas d'interaction pharmacocinétique avec d'autres médicaments.

Pour l'HNF, la variabilité de la réponse est difficile à prédire et dépend notamment du poids, de l'existence éventuelle d'un syndrome inflammatoire et de la concentration en protéines fixant l'héparine. Pour les HBPM et le fondaparinux, la variabilité de la réponse dépend du volume de distribution (donc du poids) et de la fonction rénale.

Surveillance biologique

Toutes les héparines (mais pas le fondaparinux) nécessitent la réalisation régulière de numérations plaquettaires pour détecter précocement une thrombopénie de type II. Les prélèvements sont réalisés avant l'instauration du traitement puis deux

Tableau 12.2. Caractéristiques pharmacocinétiques des héparines et dérivés.

	Demi-vie	Biodisponibilité	Métabolisme	Élimination
HNF				
Héparine IV	1–2 h	Totale et immédiate	Hépatique faible	Captation cellulaire
Calciparine SC	4 h	Variable de 30 à 70 % $T_{\max}$: 2–2,5 h	Hépatique faible	Captation cellulaire
HBPM (SC)				
Nadroparine	4 h	100 % $T_{\max}$: 3–4 h	Hépatique faible	Rénale
Daltéparine	4 h	100 % $T_{\max}$: 4–6 h	Hépatique faible	Rénale
Tinzaparine	4 h	100 % $T_{\max}$: 4 h	Hépatique faible	Rénale
Énoxaparine	4 h	100 % $T_{\max}$: 3–4 h	Hépatique faible	Rénale
Fondaparinux (SC)	20 h	100 % $T_{\max}$: 2 h	Non	Rénale

fois par semaine pendant un mois, puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'héparine. Il existe cependant des situations médicales où la surveillance plaquettaire n'est pas nécessaire : ce sont les cas de patients sans comorbidités importantes et sans exposition à l'héparine dans les six derniers mois.

Le traitement par HNF nécessite la réalisation d'un temps de céphaline activé (TCA) 4 à 6 heures après la première dose puis quotidiennement, en visant un TCA compris entre 1,5 et 3 fois le temps du témoin. Pour les patients sous héparine calcique, le prélèvement se fait à mi-parcours (soit à 4 heures en cas d'injection toutes les 8 heures). Ces prélèvements représentent une contrainte et ils exposent à un risque d'erreur si les tubes ne sont pas rapidement transmis au laboratoire.

La mesure de l'activité anti-Xa est une alternative au TCA pour l'HNF. Elle est particulièrement intéressante chez les patients avec un TCA spontanément allongé ou chez les patients résistants à l'héparine — c'est-à-dire chez lesquels le TCA ne s'allonge pas de façon significative en dépit de fortes doses d'héparine, ce qui peut se voir dans des syndromes inflammatoires. L'activité anti-Xa peut également être d'une certaine utilité chez les patients traités par des doses curatives d'HBPM, par exemple chez les sujets de poids extrêmes ou

avec une insuffisance rénale modérée. L'activité anti-Xa cible dépend de l'héparine et du nombre d'injections par jour.

Situations à risque et situations déconseillées

En cas d'insuffisance rénale modérée ($30 < \text{clairance de la créatinine} < 60 \text{ ml/min}$)

Le fondaparinux et les HBPM ne posent pas de difficultés particulières aux doses prophylactiques. En revanche, aux doses curatives, ces mêmes molécules nécessitent des précautions d'emploi : chez un patient à haut risque hémorragique, il faudra préférer l'HNF ou adapter la dose d'HBPM de manière empirique ou en fonction de l'activité anti-Xa.

Chez la femme enceinte

En l'absence de données suffisantes, le fondaparinux est déconseillé. Les héparines ne passent pas la

barrière placentaire et sont les anticoagulants de choix chez la femme enceinte. Compte tenu de l'absence de contrôle de la coagulation et d'un moindre nombre d'injections, les HBPM sont recommandés de préférence à l'HNF chez la femme enceinte. Dans le cas particulier des femmes enceintes porteuses de valves mécaniques, une administration d'HBPM deux fois par jour est recommandée de préférence à une fois par jour, avec ajustement de la dose par mesure de l'activité anti-Xa 4 heures après l'injection, la valeur cible étant celle préconisée par le fabricant pour le traitement curatif.

Associations déconseillées

En raison d'une augmentation du risque hémorragique, notamment par inhibition des fonctions plaquettaires, l'association d'une héparine avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou l'aspirine à dose analgésique et antipyrétique par voie générale est déconseillée.

Précautions d'emploi

L'association d'une héparine avec les antiagrégants plaquettaires ou les thrombolytiques est à surveiller en raison d'une majoration du risque hémorragique.

Hyperkaliémie

Il y a augmentation du risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ciclosporine, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sartans, les sels de potassium, etc.

Effets indésirables

Hémorragie

Le principal effet indésirable de tous les anticoagulants est l'hémorragie. Les principaux critères

de gravité des hémorragies sont : certaines localisations (par exemple, hémorragie intracrânienne, intraoculaire, intrarachidienne, intra-articulaire ou rétropéritonéale), la mauvaise tolérance hémodynamique avec chute de la pression artérielle, la nécessité de transfuser ou d'hospitaliser. En cas d'hémorragie sévère sous HNF, en plus des mesures symptomatiques, on pourra administrer l'antidote, qui est la protamine IV. La protamine agit mal en cas d'hémorragie sous HBPM. Le fondaparinux n'a pas d'antidote.

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

On distingue deux types de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Les TIH de type I sont précoces et sans gravité, elles correspondent à une formation d'agrégats plaquettaires. Les TIH de type II sont rares, souvent graves et plus tardives : la numération plaquettaire chute au-delà du 5^e jour de traitement, parfois plus tôt en cas d'antécédent de traitement par héparine dans les semaines précédentes. Ces TIH de type II ont un mécanisme immunoallergique et sont liées à la formation d'anticorps dirigés contre le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire. Les TIH de type II sont souvent graves car elles peuvent s'accompagner de thromboses focales et de symptômes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Parfois, les manifestations thrombotiques précèdent d'un ou deux jours la thrombopénie. Ainsi, il faudra évoquer une TIH de type II devant un AVC ischémique ou une phlébite survenant sous héparine ou devant une chute de plus de 30 % de la numération plaquettaire. Dans ces cas, il faut arrêter l'héparine sans attendre la confirmation biologique par les tests mettant en évidence les anticorps anti-plaquettes ; en effet, ces tests sont peu fiables et leurs résultats ne sont pas disponibles dans l'urgence. L'héparine est alors remplacée par un héparinoïde, le danaparoïde, mélange de chaînes de glycosamino-glycuroannes sulfatés non héparinique de faible poids moléculaire, extraits de la muqueuse intestinale de porc. Il possède une activité anti-Xa prépondé-

rante, s'exerçant par l'intermédiaire de l'anti-thrombine et n'étant pas inactivée par les facteurs endogènes de neutralisation de l'héparine. Le danaparoïde inhibe la formation de thrombine et donc de thrombus. Il s'administre par voie sous-cutanée et présente l'inconvénient de donner dans environ 5 à 10 % des cas une réactivité croisée avec les anticorps responsables de la thrombopénie.

Autres effets indésirables

L'allergie, l'élévation des transaminases et des γ -GT, l'hyperéosinophilie sous héparine sont rares. L'ostéoporose est un effet indésirable qui n'est observé que pour les traitements prolongés par héparine et HBPM. On note également des cas d'hyperkaliémies et des douleurs au point d'injection.

Contre-indications

Contre-indications absolues

- Insuffisance rénale sévère : pour les HBPM et le fondaparinux.
- Antécédent de thrombopénie de type II ou d'allergie à l'héparine : pour l'HNF et les HBPM.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Injection intramusculaire.

Contre-indications relatives

- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Endocardite infectieuse aiguë.
- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë.
- Insuffisance rénale légère à modérée.

Antivitamines K

Mode d'action

La vitamine K est un cofacteur nécessaire à la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation par le foie (facteurs II, VII, IX, X) et de deux inhibiteurs (protéines C et S).

Les antivitamines K (AVK) sont des inhibiteurs de la vitamine K, dont l'efficacité sur la coagulation dépend donc des apports en vitamine K. Il faut en règle générale au moins 36 heures et plus souvent trois jours avant que l'effet des AVK sur la coagulation soit significatif.

Effets utiles en clinique

Prévention des thromboses ventriculaires

Les AVK sont les seuls anticoagulants à disposer d'une AMM pour la prévention au long cours des thrombus intraventriculaires sur séquelles d'infarctus. Lorsqu'un caillot est découvert dans le ventricule gauche, la démarche consiste à instaurer une héparinothérapie suivie par le traitement AVK. Les AVK sont également utiles dans les cardiomyopathies compliquées de caillot intraventriculaire gauche.

Prévention des complications thromboemboliques de la fibrillation atriale

Les AVK sont les seules molécules possibles pour la prévention au long cours des complications thromboemboliques de la FA valvulaire. En cas de FA non valvulaire, ils sont particulièrement intéressants chez les patients comportant des facteurs de risque de saignement sous AOD : petit poids, insuffisance rénale, grand âge. En effet, à la différence des AOD, la dose est adaptée en fonction d'un test biologique validé.

Prévention des complications emboliques sur prothèse valvulaire

Les AVK sont les seules molécules à disposer d'une AMM dans cette situation au long cours.

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Les AVK sont indiqués dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en relais d'un traitement par héparine ou fondaparinux.

Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique

La biodisponibilité des AVK est bonne. Ils sont dégradés par le foie, ce qui explique que les inducteurs enzymatiques contrarient leur effet en accélérant l'élimination de leur forme active. Les produits de dégradation sont éliminés dans les urines et il existe un risque d'accumulation modérée en cas d'insuffisance rénale sévère. Les demi-vies des AVK varient notablement d'un principe actif à l'autre : 40 heures pour la warfarine, 31 heures pour la fluindione, 10 heures pour l'acénocoumarol. Il est vraisemblable mais non démontré que l'effet anticoagulant est plus stable avec les AVK de longue demi-vie.

Surveillance biologique : l'INR

L'élément principal de la surveillance est l'*International Normalized Ratio* (INR) qui dérive, comme le taux de prothrombine (TP), du temps de Quick (temps de recoagulation d'un plasma citraté en présence de calcium et d'un extrait tissulaire dénommé thromboplastine) :

$INR = (\text{temps de Quick du malade} / \text{temps Quick témoin})^{ISI}$ où ISI est un indice de standardisation international qui dépend de la thromboplastine utilisée et qui permet de diminuer les variations liées au réactif utilisé.

En l'absence de traitement anticoagulant, l'INR est égal à 1.

Il a été démontré que l'efficacité de la prévention est corrélée à la proportion d'INR dans la

zone thérapeutique et que le risque hémorragique est proportionné à l'INR. Au cours d'un traitement chronique, l'INR doit être déterminé à intervalles réguliers (tous les quinze jours ou tous les mois au minimum).

Sources de variabilité de la réponse

L'effet anticoagulant des AVK varie beaucoup d'un individu à l'autre et chez le même individu. Les principaux facteurs de la variabilité de la réponse sont les facteurs génétiques, les apports en vitamine K dans l'alimentation et les interactions médicamenteuses.

Facteurs génétiques

D'une part, le facteur génétique est responsable de variations interindividuelles importantes dans l'activité du cytochrome P450 (CYP) 2C9. Deux principaux variants génétiques sont retrouvés dans la population caucasienne, l'allèle CYP2C9*2 et l'allèle CYP2C9*3, conduisant à l'identification d'individus dits métaboliseurs intermédiaires (génotype hétérozygote) ou métaboliseurs lents (génotype homozygote muté). Les patients présentant l'allèle muté présentent un risque hémorragique plus important avec des doses à l'équilibre plus faible par rapport aux individus non mutés.

D'autre part, il existe un polymorphisme génétique concernant la cible VKORC1 avec une hypersensibilité aux AVK chez les individus mutés.

Enfin, on note des variations interethniques. Par exemple, le génotype muté VKORC1 est très représenté dans la population asiatique, alors que les allèles mutés CYP2C9 sont plus rares par rapport aux populations caucasiennes, expliquant des doses plus faibles chez les Asiatiques. Des études sur la warfarine ont suggéré un bénéfice à réaliser le génotypage pour ces deux gènes avant l'initiation du traitement afin de déterminer plus rapidement la posologie personnalisée pour un INR cible.

Des algorithmes conseillant une posologie personnalisée en fonction des caractéristiques génétiques et cliniques sont disponibles¹.

Facteurs alimentaires

Les aliments les plus riches en vitamine K sont les choux (y compris le chou-fleur), certains navets, les blettes et les asperges, même après cuisson. Leur consommation est déconseillée aux malades sous AVK. Les salades, les tomates contiennent des quantités modérées de vitamine K : leur consommation est autorisée sous réserve d'être modérée et régulière. La prise aiguë d'alcool, supérieure à trois verres de vin par exemple, augmente l'INR.

Interactions médicamenteuses

Le [tableau 12.3](#) donne quelques-unes des nombreuses interactions impliquant les AVK. D'une manière générale, les inhibiteurs enzymatiques augmentent l'INR en ralentissant le métabolisme des AVK, tandis que les inducteurs diminuent l'INR en accélérant ce métabolisme et donc l'élimination des formes actives.

Valeurs cibles de l'INR

- FA, prévention et traitement de la thrombose veineuse : $2 < \text{INR} < 3$.
- Prothèses mécaniques mitrales : $3 < \text{INR} < 4,5$.
- Prothèses mécaniques aortiques + autre facteur de risque thrombotique : $3 < \text{INR} < 4,5$.

Tableau 12.3. Exemples d'interactions médicamenteuses avec les AVK.

Augmentent l'INR	Diminuent l'INR
AINS Amiodarone Antibiotiques Antimycotiques azolés Statines	Anticonvulsivants Résines

¹ Par exemple : IWPC ou warfarindosing.org.

Relais de l'héparine par un AVK

L'AVK est introduit soit le même jour que l'héparine soit après plusieurs jours d'héparine. Comme l'AVK n'est efficace qu'au bout de plusieurs jours, il faut maintenir le traitement par héparine tant que l'INR n'est pas dans la fourchette thérapeutique.

Prenons l'exemple de l'introduction de la fluindione chez un patient avec un INR cible entre 2 et 3 :

- à J1, l'AVK est débuté sans arrêter l'héparine ;
- à J4, il faut doser l'INR :
 - habituellement, l'INR est inférieur à 2 et il faut poursuivre l'association AVK et héparine et répéter les INR de façon rapprochée ;
 - l'héparine est arrêtée lorsqu'on a obtenu deux INR consécutifs supérieurs à 2, si l'INR cible se situe entre 2 et 3.

Si l'héparine est une HNF, sa dose est adaptée en fonction du TCA pendant le relais. Si c'est un HBPM, la dose reste inchangée pendant le relais. En général le relais est terminé à J6. Si l'INR tarde à s'élever, il faut augmenter la dose d'AVK par quart de comprimé. Chez le sujet âgé ou dénutri, on débute par des doses d'AVK moindre. Chez le sujet dénutri, il est prudent de doser l'INR dès J3.

Relais d'un AVK par l'héparine

Pour pratiquer une intervention chirurgicale, il est souvent nécessaire d'arrêter provisoirement le traitement AVK et de faire un relais par héparine selon les modalités suivantes :

- cinq jours avant l'intervention, l'AVK est arrêté ;
- l'héparine est commencée 48 heures après l'arrêt des AVK et est arrêtée à temps pour que l'intervention soit réalisée avec une coagulation normale ou subnormale. Chez des patients à haut risque hémorragique, il est prudent d'attendre pour débiter l'héparine que l'INR ait chuté en dessous de la borne inférieure de la cible ;
- généralement, l'héparine est reprise le soir de l'intervention et l'AVK n'est repris qu'après

plusieurs jours, lorsque le risque hémorragique est tolérable.

Surveillance à distance de l'initiation

Par la suite, la périodicité des déterminations de l'INR est d'au moins une fois par mois, davantage en cas d'instabilité. En cas de vomissements, de diarrhée, de modifications des traitements associés ou de changements importants dans le régime alimentaire, il est recommandé de refaire une détermination de l'INR. Tout changement de posologie doit être suivi d'un contrôle de l'INR à brève échéance (trois à sept jours).

Surdosage sans hémorragie (INR cible compris entre 2 et 3)

Le [tableau 12.4](#) donne la conduite à tenir en cas de surdosage sans hémorragie.

Dans la mesure du possible, la vitamine K doit être administrée *per os*, en raison d'un risque rare de choc anaphylactique avec la voie IV.

Hémorragie sous AVK

L'hémorragie est le principal effet indésirable sous AVK, réel problème de santé publique. Elle

Tableau 12.4. Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK sans hémorragie en cas d'INR cible compris entre 2 et 3.

3 < INR < 6	Arrêter 24 h le traitement anticoagulant avant de le reprendre à une dose moins élevée (par exemple ¾ cp./j si le patient prenait 1 comprimé/j de fluindione)
6 < INR < 10	Arrêter l'AVK, administrer 1 mg de vitamine K <i>per os</i> , contrôler l'INR le lendemain
10 ≥ INR	Arrêter l'AVK, administrer 5 mg de vitamine K <i>per os</i> , contrôler l'INR le lendemain

survient avec ou sans surdosage, ce qui change peu la conduite pratique. Elle survient avec ou sans lésion sous-jacente. Cependant, la probabilité de trouver une telle lésion décroît lorsque l'hémorragie survient dans un contexte d'INR très élevé.

Conduite à tenir en cas de saignement non grave

En cas de gingivorragie ou d'épistaxis de faible abondance par exemple, l'arrêt de l'AVK n'est habituellement pas nécessaire. Il suffit de vérifier l'INR et d'utiliser des tampons hémostatiques. Si l'hémorragie persiste, il faut arrêter temporairement le traitement anticoagulant.

Conduite à tenir en cas de saignement grave

L'hémorragie peut être grave en raison de son abondance (choc, nécessité de transfusion, chute de l'hémoglobine de plus de 20 g/l, nécessité d'un geste hémostatique urgent par cathétérisme ou par endoscopie...) ou de sa localisation (hémorragie cérébrale, rachidienne, oculaire...). Il s'agit alors d'une urgence nécessitant la mise en route des mesures suivantes :

- *arrêt de l'anticoagulant* et éventuellement d'un antiagrégant associé, même chez un patient à haut risque thrombotique. La durée de l'arrêt de l'AVK dépend de l'évolution clinique. Un relais par héparine sera réalisé dès que possible chez les patients à haut risque thrombotique. Lorsque la cause de l'hémorragie a été traitée, par exemple lorsqu'on a corrigé une hémorragie gastrique par mise en place d'un clip, l'héparine peut être reprise très rapidement. En cas d'hémorragie rétro-péritonéale, un délai de plusieurs jours est habituellement nécessaire avant la reprise du traitement anticoagulant par héparine. En cas d'hémorragie intracrânienne, le traitement anticoagulant est souvent définitivement contre-indiqué. Le cas des prothèses valvulaires mécaniques est à part : la durée d'interruption du traitement anticoagulant est

la plus courte possible, inférieure à deux semaines;

- *hospitalisation* pour surveillance clinique (pouls, pression artérielle...), groupage, numération des globules et des plaquettes, coagulation et fonction rénale, imagerie au besoin;
- *remplissage* par solutés macromoléculaires en cas de chute importante de la pression artérielle systolique ou si celle-ci tombe en dessous de 90 mm Hg, suivi de transfusion;
- *correction en urgence de l'hypocoagulabilité* quel que soit l'INR. Elle fait appel conjointement à la prise d'antidote (administrer 10 mg de vitamine K en IV lente ou *per os*), qui n'agit qu'au bout de plusieurs heures, et à l'injection d'un complexe prothrombique qui agit plus rapidement. Le complexe prothrombique est un concentré de facteurs vitamine K-dépendants;
- *traitement de la lésion qui saigne si possible*. Par exemple mise en place d'un clip sur une artère gastrique qui saigne. Le drainage des hématomes est rarement nécessaire. Il n'est indiqué qu'en cas de signes de mauvaise tolérance, après correction de l'hypocoagulabilité.

Conseils à un patient sous AVK

Les trois principaux conseils sont les suivants :

- avoir des apports alimentaires en vitamine K réguliers sans excès;
- éviter l'automédication et les interactions médicamenteuses; en particulier, prendre du paracétamol en cas de douleur et éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- surveiller l'INR au moins une fois par mois avec tenue d'un carnet de surveillance.

Il faut également éviter les situations à risque de saignement et surveiller l'apparition de signes d'hémorragie. Des hémorragies minimales (ecchymoses cutanées, épistaxis, hémorragies lors du brossage dentaire...) doivent amener à faire déterminer l'INR. Des selles noires ou une hémorragie importante doivent faire consulter en urgence le médecin. En raison d'un effet tératogène, la contraception est recommandée chez

la femme en état de procréer (le stérilet est déconseillé) : en effet, les AVK ne doivent pas être utilisés au cours du premier et du troisième trimestre; ils exposent à un risque d'hydrocéphalie ou d'atteinte osseuse au premier trimestre et d'hémorragie fœtale au troisième trimestre.

Anticoagulants oraux directs (AOD)

Mode d'action

Les anticoagulants oraux directs sont soit des anti-Xa directs (rivaroxaban, apixaban, édoxaban) soit des antithrombines (dabigatran). Les anti-Xa directs inhibent le facteur Xa sans faire intervenir l'antithrombine, à la différence des héparines. Le dabigatran éxetilate est une prodrogue métabolisée dans le plasma et le foie en dabigatran qui est un inhibiteur compétitif de la thrombine. Les quatre principales différences entre les AOD et les AVK sont :

- un effet très rapide sur la coagulation, au bout d'une heure : un traitement initial par héparine n'est donc pas habituellement nécessaire;
- un risque plus élevé d'accumulation en cas d'insuffisance rénale;
- une fréquence moindre d'interactions médicamenteuses et très peu d'interactions avec l'alimentation;
- l'absence de surveillance de la coagulation en routine, ce qui le plus souvent est perçu comme un avantage par le patient et son médecin mais peut également être un inconvénient dans certaines situations, en particulier chez le patient à haut risque de surdosage ou chez le patient malobservant.

Effets utiles en clinique

Prévention de la thrombose veineuse après mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont une AMM dans ces indications orthopédiques. Le

délai entre la chirurgie et la première prise n'est pas le même pour tous les AOD : 1 à 4 heures pour le dabigatran, 6 à 10 heures pour le rivaroxaban, 12 à 24 heures pour l'apixaban.

En revanche, les AOD n'ont pas obtenu d'AMM dans la prévention de la thrombose veineuse en milieu médical, les essais comparatifs avec les HBPM n'ayant pas démontré un avantage pour le patient en termes d'efficacité.

Prévention des complications thromboemboliques de la fibrillation atriale non valvulaire

Le dabigatran (300 ou 220 mg par jour), le rivaroxaban (20 ou 15 mg par jour) et l'apixaban (10 ou 5 mg par jour) sont au moins aussi efficaces que la warfarine dans cette indication. Cependant, il demeure des incertitudes quant à leur intérêt réel chez les patients très âgés avec des fonctions rénales dégradées ou de nombreuses comorbidités.

Aucun des AOD n'est indiqué dans la fibrillation atriale (FA) valvulaire. Cette situation est à plus haut risque thrombotique. Ni le rivaroxaban, ni l'apixaban n'ont été testés dans cette indication. Le dabigatran s'est révélé moins efficace et moins bien toléré que la warfarine chez les patients porteurs de valves mécaniques.

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran sont indiqués dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Le rivaroxaban est prescrit à la dose de 15 mg deux fois par jour pendant trois

semaines puis 20 ou 15 mg par jour selon la fonction rénale sans nécessité d'un traitement initial par héparine. Le dabigatran est utilisable dans cette indication en relais de l'héparine.

Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique

Comme le montre le [tableau 12.5](#), les AOD ont des demi-vies d'élimination relativement courtes, ce qui justifie la nécessité de deux prises par jour dans le traitement initial de la maladie veineuse thromboembolique pour le rivaroxaban et le traitement au long cours de la fibrillation atriale ou de la thrombose veineuse pour le dabigatran et l'apixaban. De plus, tous peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale, surtout le dabigatran.

Sources de variabilité de la réponse

Interactions pharmacocinétiques

Du fait d'un métabolisme hépatique partiel ou d'interactions au niveau du transporteur d'efflux P-gp (P-glycoprotéine), les AOD peuvent présenter des interactions avec d'autres médicaments. Une diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban et de l'apixaban est attendue en cas d'association avec des inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, etc. Une augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban et d'apixaban, donc une majoration du risque hémorragique, est

Tableau 12.5. Caractéristiques pharmacocinétiques des AOD.

	Demi-vie	Biodisponibilité	Élimination
Dabigatran	12 à 14 h	6 % T_{max} : 0,5–2 h	Principalement rénale
Rivaroxaban	5 à 13 h	50 % T_{max} : 2–4 h	$\frac{2}{3}$ métabolisation $\frac{1}{3}$ rénale
Apixaban	12 h	80 à 100 % T_{max} : 3–4 h	$\frac{2}{3}$ métabolisation $\frac{1}{3}$ rénale

attendue en cas d'association avec des inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, antifongiques azolés, antibiotiques, etc.). L'association du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban est déconseillée avec les inducteurs de la P-gp (rifampicine, millepertuis, carbamazépine, etc.) qui induisent une diminution de leur concentration. Les inhibiteurs de la P-gp (kétoconazole, amiodarone, vérapamil, etc.) sont eux responsables d'une augmentation possible des concentrations plasmatiques des AOD.

Certaines interactions sont plus spécifiques au dabigatran. Il ne doit pas par exemple être associé à la ciclosporine, au tacrolimus, au kétoconazole par voie systémique ou encore à l'itraconazole. Sa posologie doit être diminuée en cas de coprescription de vérapamil ou d'amiodarone.

Interactions pharmacodynamiques

L'association avec d'autres médicaments à effet anticoagulant, sauf en cas de relais des anticoagulants entre eux, est contre-indiquée. L'association des AOD avec des médicaments modifiant l'hémostase, par exemple les antiagrégants, est à prendre en compte et à surveiller en raison du risque hémorragique.

Autres facteurs de variabilité

Un poids inférieur à 50 kg, le grand âge et l'insuffisance rénale sont les principaux facteurs potentialisant l'effet des AOD.

Surveillance biologique

Le dosage de la créatininémie est impératif avant de débuter le traitement par AOD et la clairance doit être calculée selon la formule de Cockcroft qui a été utilisée dans les essais. Ce dosage doit être répété chez les patients avec des reins fragiles, chaque fois que l'insuffisance rénale est susceptible de se majorer, par exemple à l'occasion d'une déshydratation ou d'une détérioration hémodynamique.

Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique de la coagulation en routine. Il est des cas

cependant où un test de coagulation peut avoir un intérêt : vérification de l'observance, diagnostic d'un surdosage ou avant une chirurgie pour déterminer le moment où l'intervention sera possible. Pour ces indications, des tests sont disponibles dans certains laboratoires d'hémostase : par exemple, temps de thrombine dilué (Hémoclot®) pour le dabigatran, activité anti-Xa spécifique pour le rivaroxaban et l'apixaban.

Situations à risque et situations déconseillées

Un poids inférieur à 50 kg, le grand âge et l'insuffisance rénale modérée sont des facteurs de risque hémorragique sous AOD. S'ils sont associés, il faut soit diminuer la posologie soit préférer les AVK.

L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication du dabigatran ; dans cette situation, l'utilisation de l'apixaban ou du rivaroxaban est déconseillée.

Contre-indications

Les principales contre-indications des AOD sont les situations à risque d'hémorragie majeure et l'insuffisance rénale sévère pour le dabigatran. L'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

Effets indésirables

Le principal effet indésirable des AOD est l'hémorragie. Des antidotes sont en cours de développement. Pour le moment, la prise en charge des hémorragies est empirique en l'absence d'étude de qualité pour valider l'emploi de complexes prothrombiques (par exemple, Kanokad®) ou de facteurs de la coagulation (par exemple, Feiba®) dans ces situations.

Les AOD peuvent également être mal supportés au plan digestif (nausées, diarrhées, dyspepsies, douleurs abdominales), au niveau hépatique avec une augmentation des transaminases, au niveau hématologique (anémies, thrombopénies).

Chapitre 13

Antiagrégants plaquettaires

Rédacteur : J.-L. Cracowski¹ Relecteur : S. Laporte²

¹Faculté de médecine de Grenoble, ²CHU de Saint-Étienne

Points clés

On distingue trois principaux médicaments antiagrégants plaquettaires :

- l'aspirine, qui inhibe la production du thromboxane A₂ en bloquant la cyclo-oxygénase 1 plaquettaire ;
- les inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y₁₂ : les thiénopyridines (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel) et les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (ticagrélor) ;
- les antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide).

Ils sont utilisés essentiellement en prévention primaire ou secondaire des complications thromboemboliques artérielles.

Ces médicaments agissent par des mécanismes distincts et leurs effets sont donc synergiques en association, au prix de l'augmentation du risque hémorragique.

Les principaux effets indésirables concernent le risque hémorragique. Néanmoins, aucune surveillance spécifique ne peut être recommandée pour prévenir ce risque.

Rappels physiopathologiques

Les thrombus artériels ou veineux sont composés d'agrégats plaquettaires, de fibrine et d'érythrocytes emprisonnés dans le réseau de fibrine. Les médicaments antithrombotiques, schématisés dans la [figure 13.1](#), incluent les antiagrégants plaquettaires

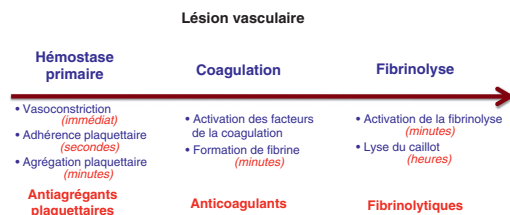


Figure 13.1. Place des trois grandes classes de médicaments de l'hémostase. PQ, plaquettaire.

(qui inhibent l'activation et l'agrégation plaquettaire), les anticoagulants (qui diminuent la formation de fibrine) et les fibrinolytiques (qui dégradent la fibrine). Malgré leur mécanisme d'action totalement différent, ces trois classes de médicaments augmentent de façon proportionnelle à leur puissance d'action le risque de saignement.

L'hémostase est le processus physiologique qui permet d'interrompre le saignement. L'hémostase primaire est la première étape, suivie de la coagulation et de la fibrinolyse. Les plaquettes adhèrent à des macromolécules dans le sous-endothélium et s'activent. Ces plaquettes adhérentes sécrètent des molécules qui activent les plaquettes adjacentes. Les plaquettes activées forment alors un agrégat (clou plaquettaire, [figure 13.2](#)).

Les médicaments antiagrégants plaquettaires agissent par des mécanismes distincts et leurs effets sont donc synergiques en association, au prix de l'augmentation du risque hémorragique.

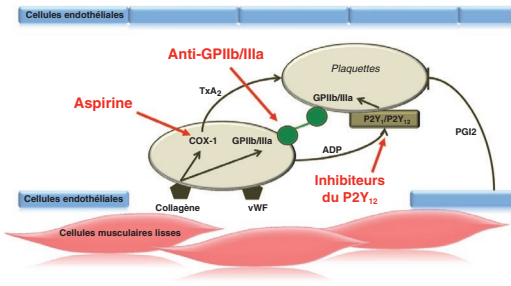


Figure 13.2. Mécanismes de l'adhérence et de l'agrégation plaquettaire, et place des trois principales classes de médicaments antiagrégants plaquettaires. Les récepteurs plaquettaires se lient au collagène et au facteur von Willebrand (vWF), et sont responsables de l'adhérence au sous-endothélium. P2Y₁ et P2Y₁₂ sont des récepteurs à l'ADP qui activent la glycoprotéine de liaison du fibrinogène GPIIb/IIIa et la cyclo-oxygénase 1 (COX-1), induisant l'agrégation et sécrétion plaquettaire. Le thromboxane A₂ (TxA₂) est le principal produit de la COX-1 plaquettaire, impliqué dans l'activation plaquettaire. Par opposition, les deux isoformes COX-1 et COX-2 endothéliales synthétisent comme principal prostanoloïde la prostaglandine I₂ (PGI₂, aussi dénommée prostacycline), qui inhibe l'activation plaquettaire.

Leur utilisation a permis la pratique des angioplasties vasculaires coronaires et périphériques, associées ou non à la pose d'endoprothèse, ceci avec un faible taux de thrombose post-procédure.

Médicaments existants

Il existe trois grandes classes de médicaments : l'aspirine, les médicaments inhibant la voie de l'ADP et les médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa. D'autres médicaments utilisés moins fréquemment sont également listés dans le [tableau 13.1](#), en fonction de leur mécanisme d'action.

Mécanismes d'action des différentes molécules

Les principaux agents antiplaquettaires agissent soit sur l'activation soit sur l'agrégation plaquettaire.

Tableau 13.1. Médicaments existants.

Mécanisme d'action	Classe thérapeutique	Médicaments
Inhibition de la voie du thromboxane A ₂ (blocage irréversible de la cyclo-oxygénase)	AINS, utilisé comme antiplaquettaire	Acide acétylsalicylique (aspirine)
Inhibition de la voie du thromboxane A ₂ (blocage réversible de la cyclo-oxygénase)		Flurbiprofène
Inhibition de la voie de l'ADP	Thiénopyridines	Ticlopidine Clopidogrel Prasugrel
	Cyclopentyl-triazolo-pyrimidines :	Ticagrélor
Inhibition du récepteur GPIIb/IIIa	Anti-GPIIb/IIIa	Abciximab Tirofiban Eptifibatide
Inhibition des phosphodiésterases		Dipyridamole

AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien.

Aspirine

Dans les plaquettes, le principal métabolite de la cyclo-oxygénase (COX) plaquettaire est le thromboxane A₂, un activateur d'agrégation plaquettaire et puissant vasoconstricteur. Seul l'isoforme de type 1 (COX-1) existe dans les plaquettes. L'aspirine bloque cette production par acétylation d'un résidu sérine proche du site actif de la COX-1. Cette acétylation irréversible due à l'aspirine empêche l'accès de l'acide arachidonique au site catalytique de la COX. Cette réaction irréversible est propre à l'aspirine, les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissant par inhibition compétitive. La durée de l'effet de l'aspirine va donc être liée à la vitesse de synthèse de la COX dans les différents tissus. La plaquette n'ayant pas de noyau et ne synthétisant donc pas de protéines, l'effet inhibiteur sur la COX-1 plaquettaire persiste pour la durée de vie de la plaquette, soit sept à dix jours. Elle est cumulative avec le cumul des doses. Par conséquent, des doses aiguës faibles de 75 mg par jour, qui ne bloquent pas complètement la

COX-1 plaquettaire, vont, lorsqu'elles seront répétées dans le temps, produire un blocage complet de la synthèse de thromboxane A_2 , avec des effets sur les autres types cellulaires très modestes. La sensibilité unique des plaquettes pour de si faibles doses d'aspirine vient d'une inhibition pré-systémique dans la circulation portale avant que l'aspirine soit déacétylée par effet de premier passage hépatique.

En dehors du flurbiprofène, les autres AINS ne présentent pas d'efficacité comme antiagrégants et peuvent même interférer avec l'action de l'aspirine.

Inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP $P2Y_{12}$

Ils ne comprennent que deux types de molécules :

- les thiénoxyridines (ticlopidine, peu utilisée, clopidogrel et prasugrel) ;
- les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (ticagrélor).

Ils agissent sur la voie d'activation plaquettaire dépendant de l'adénosine diphosphate (ADP) en bloquant le récepteur plaquettaire à l'ADP $P2Y_{12}$.

Les plaquettes contiennent deux récepteurs purinergiques, $P2Y_1$ et $P2Y_{12}$. Ce sont des récepteurs couplés à des protéines G dont l'agoniste est l'ADP. Le récepteur $P2Y_1$ activé induit un changement de forme et l'agrégation plaquettaire. Le récepteur $P2Y_{12}$ est couplé à une protéine G_i , dont l'activation induit une inhibition de l'adénylate cyclase, d'où une diminution des concentrations d'AMPc et par conséquent une réduction de l'inhibition AMPc-dépendante de l'activation plaquettaire. Les deux récepteurs $P2Y_1$ et $P2Y_{12}$ doivent être stimulés pour induire une activation plaquettaire et, par conséquent, l'inhibition du $P2Y_{12}$ suffit pour bloquer l'activation plaquettaire.

Les thiénoxyridines sont des prodrogues dont l'effet antagoniste $P2Y_{12}$ est irréversible, tandis que le ticagrélor est un inhibiteur réversible dont le métabolite est également actif.

Inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa

Ils inhibent la voie finale commune de l'adhérence et de l'agrégation plaquettaire.

La glycoprotéine IIb/IIIa est une intégrine présente à la surface membranaire sous forme de 80 000 dimères par plaquette, inactive sur une plaquette non activée. L'activation plaquettaire change sa conformation et lui permet de servir de récepteur au fibrinogène, mais également au facteur von Willebrand, permettant donc l'ancrage des plaquettes entre elles et sur le sous-endothélium. L'inhibition de ce récepteur bloque l'agrégation plaquettaire induite par tous les agonistes. Par conséquent, les inhibiteurs de ce récepteur sont des médicaments très puissants, agissant par un mécanisme distinct de l'aspirine et des thiénoxyridines.

L'abciximab est le fragment Fab d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la GPIIb/IIIa. Il n'est pas spécifique, se liant également au récepteur à la vitronectine (intégrine proche de la GPIIb/IIIa), ce qui explique une efficacité semblant légèrement supérieure. L'eptifibatide est un antagoniste peptidique du récepteur GPIIb/IIIa, tandis que le tirofiban est un antagoniste non peptidique.

Autres antiagrégants

Le dipyridamole agit sur le métabolisme plaquettaire en augmentant la concentration intraplaquettaire en AMPc. Cet effet est lié à l'inhibition de phosphodiesterase et/ou le blocage de la recapture de l'adénosine. Son bénéfice comme antithrombotique est limité et sa prescription peu fréquente.

Effets utiles en clinique

Ces médicaments représentent un traitement de référence pour la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire au cours des pathologies athérothrombotiques suivantes.

En prévention primaire

- Une inhibition plaquettaire au long cours par aspirine seule (75–160 mg par jour) est recommandée chez les diabétiques lorsque le risque cardiovasculaire est élevé et le risque hémorragique faible (pas d'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, pas d'ulcère digestif, pas d'utilisation concomitante de médicaments

susceptibles d'induire un saignement tels que les AINS ou les anticoagulants).

- La découverte d'une plaque carotidienne lors d'un dépistage systématique ne conduit pas à la prescription d'un antiagrégant plaquettaire, sauf chez le patient à haut risque cardiovasculaire ci-dessus.

En prévention secondaire

- Coronaropathies :
 - syndromes coronariens aigus avec et sans sus-décalage de ST et en prévention secondaire après infarctus du myocarde et angor instable : indication d'une prescription de l'association de l'aspirine et d'un inhibiteur du récepteur plaquettaire à l'ADP (synergie);
 - dans l'angor stable et après pontage corona-rien : monothérapie par aspirine.
- Accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques permanents et transitoires (AIT) : aspirine ou aspirine + dipyridamole ou clopidogrel. Le prasugrel et le ticagrélor sont contre-indiqués du fait de l'augmentation du risque hémorragique intracérébral.
- Artériopathies des membres inférieurs : aspirine, clopidogrel.
- Aspirine en prévention des accidents thromboemboliques de la fibrillation atriale non rhumatismale chez certains patients à faible risque thromboembolique ou en cas d'impossibilité de prescrire un traitement anticoagulant.
- Prise en charge des thromboses sur valve mécanique cardiaque en plus des AVK : généralement l'aspirine.

Dans chacune de ces indications, les agents anti-plaquettaires sont efficaces en prévention primaire et secondaire et à la phase aiguë ou non de la maladie.

L'association d'antiagrégants plaquettaires n'a pas d'effet bénéfique dans l'angor stable, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques permanents et transitoires et l'artériopathie des membres inférieurs.

Du fait de leurs modes d'action synergiques, l'association d'antiagrégants plaquettaires est bénéfique malgré un risque hémorragique accru dans les indications suivantes :

- les syndromes coronariens aigus avec ou sans sus-décalage de ST : aspirine + un inhibiteur du récepteur plaquettaire à l'ADP;
- en cas d'angioplastie coronarienne avec pose d'endoprothèse : un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa + aspirine + un inhibiteur du récepteur plaquettaire à l'ADP.

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, seul le flurbiprofène, dont l'action antiagrégante est réversible en 24 heures, peut être utilisé comme traitement substitutif d'un antiagrégant plaquettaire en prévention secondaire post-infarctus du myocarde chez les patients pour lesquels un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (intervention chirurgicale programmée).

Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique

Elles sont indiquées dans le [tableau 13.2](#).

Sources de variabilité de la réponse (tableau 13.3)

L'association de plusieurs médicaments anti-thrombotiques (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, fibrinolytiques) potentialise l'effet antithrombotique observé, au détriment d'une augmentation du risque hémorragique. Aussi est-il déconseillé voire contre-indiqué de prescrire deux antithrombotiques chez un même patient, en dehors des indications où ces associations ont montré un rapport bénéfice/risque favorable, comme les syndromes coronariens aigus.

NB : L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires, par exemple pour une intervention chirurgicale, expose à un risque accru d'événements thrombotiques et doit donc faire l'objet d'une réflexion précise sur le bénéfice (hémorragie) par rapport au risque (thrombotique) et la date de reprise du traitement si l'arrêt est décidé.

Tableau 13.2. Caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments existants.

Médicament	Absorption	Élimination	Durée de l'effet
Aspirine	<i>Per os</i>	Hydrolyse plasmatique rapide en salicylate, lui-même métabolisé par le foie	> 5 j
Inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP			
Ticlopidine	<i>Per os</i> F ≈ 100 %	Prodrogue dont le métabolisme est hépatique (CYP) Demi-vie d'élimination à l'équilibre = 30 h	> 5 j
Clopidogrel	<i>Per os</i> F ≈ 50 %	Prodrogue dont l'un des métabolites est actif Métabolisme hépatique par des estérases en métabolite inactif et par les CYP (dont le CYP2C19) en métabolites actifs Globalement, 15 % du clopidogrel administré est transformé en métabolites actifs Demi-vie d'élimination = 8 h	> 5 j
Prasugrel	<i>Per os</i> F ≈ 100 %	Prodrogue rapidement hydrolysée dans l'intestin en une thiolactone, qui est ensuite transformée en métabolite actif par une seule étape (surtout CYP3A4 et CYP2B6) 100 % du prasugrel sont transformés en métabolite actif Demi-vie d'élimination ≈ 7 h	5 j
Ticagrélor	<i>Per os</i> F ≈ 36 %	Métabolisme hépatique Le CYP3A4 est la principale isoenzyme responsable du métabolisme du ticagrélor (dont le métabolite est également actif) Demi-vie d'élimination ≈ 7 h pour le ticagrélor et 8,5 h pour le métabolite actif	Effet rapide, durée jusqu'à 3 j
Inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa			
Abciximab	Voie IV	Demi-vie d'élimination de l'anticorps non lié = 30 min, mais liaison persistante des molécules liées au récepteur Cette clairance rapide de l'anticorps non lié explique qu'il est possible en cas d'accident hémorragique grave de transfuser des plaquettes pour corriger l'agrégation plaquettaire	48 h
Tirofiban	Voie IV	Excrétion urinaire 100 % Demi-vie d'élimination = 1 h 30	8 h
Eptifibatide	Voie IV	Excrétion urinaire 50 % Demi-vie d'élimination = 2 h 30	4 h

F, biodisponibilité ; IV, intraveineuse ; CYP, cytochrome P450.

À titre d'exemple, il est recommandé de poursuivre l'inhibition plaquettaire pour une chirurgie programmée peu hémorragique (par exemple, cataracte) ou hémorragique mais à risque thromboembolique artériel (chirurgie cardiaque ou vasculaire). La prescription doit, inversement, être interrompue avant neurochirurgie, du fait du risque hémorragique cérébral. La nature du risque thrombotique doit également être prise en compte. Par exemple, il est recommandé de ne pas arrêter la bithérapie antiplaquettaire dans les six à douze mois suivant la pose d'une endoprothèse coronaire active, du fait du risque prolongé grave de thrombose de stent.

Contre-indications

Contre-indications absolues

Tous les agents antiplaquettaires présentent les contre-indications absolues suivantes :

- hypersensibilité à la molécule concernée ;
- saignement pathologique en cours ;
- troubles de l'hémostase responsables d'un surcroît de risque hémorragique, notamment les maladies hémorragiques constitutionnelles.

Les contre-indications absolues spécifiques sont résumées dans le [tableau 13.4](#).

Tableau 13.3. Sources de variabilité de la réponse.

Médicament	Sources de variabilité de la réponse
Aspirine	Il existe un polymorphisme génétique des cyclo-oxygénases plus ou moins sensibles à l'aspirine, d'où une variabilité possible de l'effet antiplaquettaire Certains patients seront résistants à l'aspirine Interactions médicamenteuses : – Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique – Uricosuriques (diminution de l'effet uricosurique) – Méthotrexate si dose > 15 mg/semaine : augmentation possible de la toxicité hématologique
Inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP : clopidogrel	Des cas de résistance aux thiéno-pyridines et notamment au clopidogrel sont décrits, probablement liés à un polymorphisme génétique du CYP2C19 ; les patients porteurs d'un allèle avec perte de fonction CYP2C19*2 présentent une diminution de l'effet thérapeutique par rapport à l'allèle CYP2C19*1 (le clopidogrel est une prodrogue) ; ceci est également vrai dans une moindre mesure pour les porteurs des allèles CYP2C19*3, *4 et *5 qui bénéficient moins de la thérapeutique que les porteurs de l'allèle CYP2C19*1 ; cependant, à ce jour, le génotypage n'est pas réalisé en routine Bien que le CYP3A4 contribue au métabolisme du clopidogrel, les polymorphismes de cette enzyme n'influencent pas l'effet thérapeutique L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à proton (chef de file : oméprazole), qui sont des inhibiteurs du CYP2C19, induit une réduction modeste des effets thérapeutiques ; par prudence, leur prescription concomitante est déconseillée Le polymorphisme du CYP2C19 n'a pas d'effet sur le métabolisme du prasugrel et ticagrélor
Inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP : ticagrélor	L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée, du fait du risque hémorragique L'administration d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, du fait du risque de diminution de l'efficacité du ticagrélor
Inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa	Insuffisance rénale sévère : augmentation du risque hémorragique Chez les femmes, les sujets âgés ou les sujets de faible poids corporel : augmentation possible du risque hémorragique

Tableau 13.4. Contre-indications absolues spécifiques.

Médicament	Contre-indications absolues spécifiques
Aspirine	Ulcère gastroduodénal en évolution AVK si aspirine à fortes doses
Inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP	Insuffisance hépatique sévère Ticlopidine : antécédents de troubles hématologiques
Inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa : augmentation du risque hémorragique expliquant les contre-indications suivantes	Accident vasculaire cérébral (AVC) récent (30 j) ou tout AVC hémorragique Tumeur, malformation ou anévrismes artérioveineux intracrâniens Chirurgie majeure ou traumatisme important de < 2 mois Insuffisance rénale ou hépatique sévère Hypertension artérielle sévère non contrôlée Accident hémorragique documenté < 30 j Association d'anti-GPIIb/IIIa entre eux

Contre-indication relative

L'association de l'aspirine prescrite à faibles doses avec les anticoagulants oraux et les uricosuriques est contre-indiquée.

Effets indésirables

Tous ces médicaments ([tableau 13.5](#)) présentent un risque d'accidents hémorragiques.

Tableau 13.5. Effets indésirables des antiagrégants plaquettaires.

Médicament	Effet indésirable
Aspirine	Effets indésirables digestifs notamment gastroduodénaux dose-dépendants : utilisation de posologies faibles (entre 75 et 365 mg/j) ; des doses plus élevées augmentent la toxicité digestive et diminuent l'efficacité antithrombotique, du fait d'un effet sur la production de prostacycline Réactions d'hypersensibilité
Inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP	
Ticlopidine	Hématologiques : risque de neutropénie (2,4 % des cas) puis, plus rarement, d'aplasie médullaire, de thrombopénie isolée ou purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) → Surveillance hématologique tous les 15 j pendant 3 mois ; ce risque explique que ce médicament ait été largement remplacé par le clopidogrel Troubles gastro-intestinaux : fréquents, précoces et le plus souvent transitoires (< 15 j) Éruptions cutanées : précoces, durant les 3 premiers mois
Clopidogrel	Troubles gastro-intestinaux : fréquents, précoces et le plus souvent transitoires (< 15 j) Éruptions cutanées : précoces durant les 3 premiers mois Résistance au clopidogrel
Prasugrel	Les effets indésirables hémorragiques sont supérieurs à ceux du clopidogrel, expliquant la contre-indication absolue dans l'accident vasculaire cérébral ischémique permanent ou transitoire
Ticagrélor	Les effets indésirables hémorragiques sont supérieurs à ceux du clopidogrel Dyspnées souvent peu sévères, apparaissant principalement lors de l'introduction du traitement
Inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa	
Abciximab	Thrombopénies précoces et parfois sévères chez 2 % des patients traités, liées au développement de néo-épitopes liés à l'anticorps lié ; elles imposent une surveillance plaquettaire sanguine Fréquence des effets indésirables hémorragiques : 1 à 10 % selon les anticoagulants administrés en parallèle
Tirofiban	Thrombocytopénies, moins fréquentes qu'avec l'abciximab
Eptifibatide	Thrombocytopénies, moins fréquentes qu'avec l'abciximab

La prise en charge des accidents hémorragiques sous antiagrégants plaquettaires est rendue difficile par la durée d'action de l'effet sur l'hémostase primaire supérieure à cinq jours dans le cas de l'aspirine et des inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP.

En cas de nécessité absolue, une transfusion plaquettaire est recommandée.

Surveillance des effets

À ce jour, aucun résultat de tests biologiques d'exploration de l'hémostase primaire n'a pu être

corrélé à la survenue d'événements thromboemboliques ou hémorragiques. Il n'existe pas d'indication de suivi thérapeutique pharmacologique.

Parmi tous les agents antiplaquettaires et outre le risque hémorragique, seuls deux types de médicaments nécessitent une surveillance particulière :

- *ticlopidine* : numération-formule sanguine tous les quinze jours pendant les trois premiers mois de traitement, en raison d'un risque d'agranulocytose potentiellement mortelle et de purpura thrombotique thrombocytopénique ;
- *tous les inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa* : numération plaquettaire avant, pendant et à la fin du traitement.

Pour aller plus loin**Place de l'aspirine dans la prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse**

L'aspirine est classiquement considérée comme un médicament antiagrégant permettant de prévenir les thromboses artérielles. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, l'aspirine réduit en effet de 25 % la fréquence des thromboses artérielles. Bien que l'aspirine permette de prévenir le risque postopératoire de thrombose veineuse profonde, cet effet est nettement inférieur à celui des anticoagulants. Ceci est en partie dû au fait que les anticoagulants sont particulièrement actifs dans le réseau vasculaire veineux, à faible débit et faible contrainte, dans lequel les thrombus riches en fibrine se forment, par opposition à la circulation artérielle, à débit et contraintes pariétales élevées, dans laquelle l'adhérence et l'agrégation plaquettaires sont plus importantes.

Dans ce contexte, existe-t-il une place pour l'aspirine en prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse ? Sur ce sujet polémique, des données récentes montrent que si la maladie thromboembolique veineuse est traitée pour trois mois par anticoagulants, la prescription de 100 mg par jour d'aspirine au long cours à l'arrêt de l'anticoagulant permet de réduire d'un tiers le risque de récurrence, mais aussi celui des événements cardiovasculaires artériels (NEJM 2012 ; 367 : 2039).

Pour aller plus loin**Place du cangrélor**

Le cangrélor est un antagoniste des récepteurs de l'ADP administrable par voie intraveineuse, d'action rapide et réversible. Son administration avant la prescription de clopidogrel pendant une procédure d'angioplastie coronaire réduit un critère combiné (décès, infarctus du myocarde, revascularisation, thrombose de stent) à 48 heures par rapport au clopidogrel seul, sans augmenter les événements hémorragiques (NEJM 2013 ; 368 : 1303).

Chapitre 14

Thrombolytiques

Rédacteur : G. Bricca¹ Relecteurs : S. Laporte², P. Mismetti²

¹Faculté de médecine d'Amiens, ²CHU de Saint-Étienne

Points clés

Les thrombolytiques sont des médicaments hospitaliers du traitement de l'urgence thromboembolique : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et embolie pulmonaire à la phase aiguë. Tous sont des protéines enzymatiques capables d'activer le plasminogène endogène en plasmine, enzyme fibrinolytique proprement dite.

On distingue les protéines extractives, streptokinase d'origine bactérienne et urokinase d'origine humaine, et les protéines recombinantes (altéplase, rétéplase, ténecteplase) obtenues par génie génétique à partir du gène humain codant l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA).

Leur effet principal est de permettre l'activation du plasminogène en plasmine capable de lyser la fibrine du caillot mais également le fibrinogène circulant.

Ils ont démontré leur bénéfice à la phase aiguë (24 premières heures) de l'infarctus du myocarde, dans les 4 h 30 qui suivent les premiers signes dans l'accident vasculaire cérébral ischémique et dans les embolies pulmonaires massives avec décompensation cardiocirculatoire.

Ces traitements sont réservés à l'usage hospitalier, mis en œuvre par des équipes entraînées dans des environnements adaptés.

Les principaux effets indésirables concernent le risque hémorragique. Néanmoins, hormis le respect de contre-indications et la mise en œuvre dans un environnement adapté, aucune mesure spécifique ne peut être recommandée à ce jour pour prévenir ce risque.

Définition

Les thrombolytiques sont les substances capables de provoquer la lyse du thrombus. En pratique, toutes les substances thrombolytiques sont des protéases activatrices du plasminogène endogène qui, transformé en plasmine, est capable de lyser la fibrine en produits de dégradation de la fibrine. La plasmine peut dégrader non seulement la fibrine mais également le fibrinogène, contribuant ainsi à l'hypocoagulabilité.

Ces médicaments sont utilisés dans l'urgence ischémique en alternative aux approches chirurgicales ou instrumentales de désobstruction. Ils ont sans doute largement contribué à modifier le pronostic de l'infarctus du myocarde entre les années 1980 et 2010 et plus récemment de l'accident vasculaire cérébral (AVC).

Rappels physiopathologiques

Le thrombus est composé d'agrégats de plaquettes et d'érythrocytes enserrés dans un réseau de fibrine. La formation d'un thrombus est physiologique lorsqu'il s'agit de combler une brèche vasculaire. Elle est toujours pathologique lorsqu'elle est

intravasculaire et conduit à l'obstruction locale et/ou à la migration du thrombus et à l'obstruction sur un site plus en aval du vaisseau. On parle de maladies thromboemboliques pour ces maladies qui favorisent et s'accompagnent de la formation de thrombus intravasculaires (figure 14.1).

Sur le plan structural, on distingue des thrombus fibrino-cruoriques et fibrino-plaquettaires. Les premiers sont le plus souvent d'origine veineuse et les seconds se forment au contact des plaques d'athérome. Dans le système veineux, le risque principal est celui de l'embolie pulmonaire, tandis que le thrombus artériel ou cardiaque migre dans le système artériel pour s'arrêter dans un vaisseau de plus petit calibre en aval. Tous les territoires peuvent être atteints. L'intensité et l'étendue des lésions d'ischémie dépendront directement des capacités de suppléances par les réseaux anastomotiques.

La formation et la migration d'un thrombus semblent causales dans une large majorité des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux. Les lésions d'ischémie irréversibles s'établissent en quelques heures, tandis que la résorption physiologique du thrombus met plusieurs jours. La fenêtre thérapeutique se situe

donc essentiellement dans les toutes premières heures de l'accident ischémique et le bénéfice attendu ne peut que décroître avec le délai de mise en œuvre d'un traitement de repermeabilisation. Ceci souligne d'emblée un élément majeur du rapport bénéfice-risque des traitements thrombolytiques, qui sera d'autant plus favorable que l'intervention sera précoce (figure 14.2).

La fibrinolyse est assurée par la plasmine provenant du clivage du plasminogène par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA). Le tPA est produit par l'endothélium et sous le contrôle d'un inhibiteur puissant, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Le plasminogène est essentiellement fabriqué dans le foie et circule sous forme soluble dans le plasma. Il présente une certaine affinité pour la fibrine qui lui permettrait de s'y fixer et d'exercer son effet après activation locale. L'activation du plasminogène en plasmine repose sur un clivage protéolytique réalisé par le tPA libéré par l'endothélium. Le tPA, en coupant une séquence inactive d'environ 150 acides aminés du plasminogène, libère la plasmine et l'activité protéolytique. La plasmine dégrade surtout la fibrine, mais accepte également comme substrat le fibrinogène. La baisse du fibrinogène circulant est un effet de toutes les substances qui activent cette enzyme. Ces deux effets combinés, la lyse du thrombus et la déplétion en fibrinogène, peuvent concourir à l'établissement d'états hémorragiques

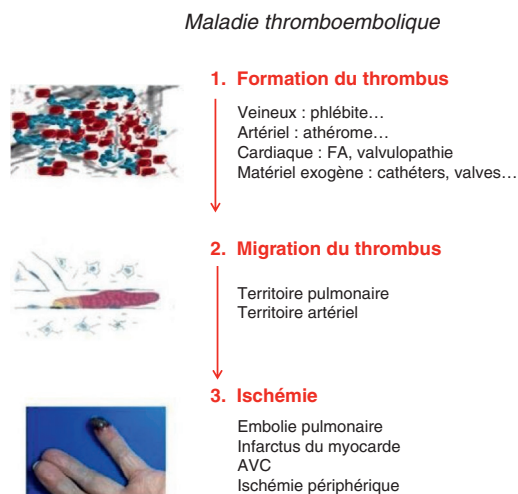


Figure 14.1. Les maladies thromboemboliques veineuses, artérielles, cardiaques et la présence de matériel exogène favorisent la formation locale d'un thrombus qui peut migrer dans le torrent circulatoire et provoquer une occlusion aiguë et une ischémie en aval du site de blocage du caillot.

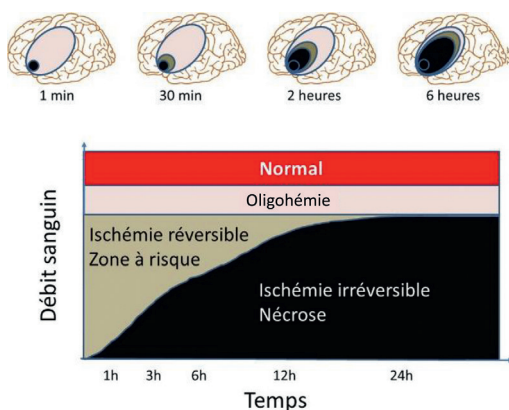


Figure 14.2. Cinétique des lésions ischémiques liées à la migration d'un thrombus. Représentée ici pour le système nerveux central mais valable sur le plan général dans tous les tissus.

très sévères. L'effet de la plasmine circulante libre est inhibé *in vivo* par l' α_2 -antiplasmine.

nouvelles entités moléculaires qui diffèrent de plus en plus de la protéine humaine originale.

Les substances

On distingue les thrombolytiques d'origine extractive et les thrombolytiques recombinants (tableau 14.1).

Les thrombolytiques d'origine extractive sont des « protéines purifiées » à partir d'un organisme qui les produit naturellement. La streptokinase est fabriquée par les streptocoques β -hémolytiques. L'urokinase est un activateur tissulaire du plasminogène sécrété par les cellules rénales et purifié à partir d'urine humaine.

Le rtPA (*recombinant tissue Plasminogen Activator*, 527 acides aminés, altéplase) est obtenu à partir de la séquence codante intégrale du gène humain surexprimé dans des cellules CHO. Initialement conçu pour être mieux toléré car « identique » à la protéine endogène, le rtPA permet des modifications structurales affectant la longueur de la séquence en acides aminés (rétéplase) ou la séquence des acides aminés par mutagenèse dirigée (ténecteplase). Ceci aboutit à la création de

Mécanisme d'action

Les agents fibrinolytiques sont tous des activateurs du plasminogène. Ce sont des protéines enzymatiques de très haut poids moléculaire, dégradées dans le tube digestif et donc utilisées uniquement par voie intraveineuse. Ils libèrent la plasmine du plasminogène. Ils peuvent s'activer en liaison avec le plasminogène ou la plasmine comme la streptokinase ou plutôt à la fibrine et éventuellement au fibrinogène comme le rtPA. La plasmine formée dégrade alors la fibrine présente dans son environnement et permet la résorption du thrombus. L'activité protéolytique de la plasmine s'exerce également vis-à-vis du fibrinogène et d'autres protéines de la coagulation, contribuant au risque hémorragique (α_2 -antiplasmine et dans une proportion moindre des facteurs V et VIII). Le caractère de liaison préférentielle du rtPA à la fibrine permettrait de concentrer l'activité protéolytique aux zones riches en fibrine. Ceci a pu être mis en avant pour expliquer la moindre chute des taux circulants de fibrinogène (de l'ordre de 60 %) avec ces produits.

Les modifications induites dans la séquence protéique de la ténecteplase et de la rétéplase ont pour objectif d'accroître la sélectivité de la liaison à la fibrine des thrombus et de résister au PAI. La streptokinase forme un complexe actif avec le plasminogène circulant et aboutit à une activation systémique de la plasmine accompagnée d'une baisse très importante du fibrinogène circulant. Le retour du fibrinogène à la normale s'effectue en 24 heures environ. Cette quasi-disparition du fibrinogène justifie le délai de mise en place de l'héparinothérapie avec la streptokinase. La baisse du fibrinogène circulant est beaucoup moins importante avec les rtPA, permettant une héparinothérapie immédiate.

L'activité thrombolytique devrait être titrée en UI par rapport à un standard OMS, mais les échelles sont tellement différentes qu'il faut vérifier pour chaque composé. Seul l'altéplase est

Tableau 14.1. Principaux thrombolytiques utilisés en thérapeutique.

Substance	Structure	Spécialité	Demi-vie
Extractives			
Streptokinase	Bactérienne	Streptase®	10 à 80 min
Anistréplase	Complexe de streptokinase et de plasminogène humain	Aminase®	90 min
Urokinase	Humaine naturelle (rénale)	Actosolv® Ukidan®	2–3 min
Recombinantes humaines (rtPA)			
Altéplase	Complète (527 AA)	Actilyse®	3–5 min
Rétéplase	Tronquée (357 AA)	Rapilysin®	14–20 min
Ténecteplase	Mutée (527 AA)	Métalyse®	20–30 min

dosée en mg de protéines recombinantes, 1 mg correspondant à 580 000 UI (à vérifier suivant les lots).

Spécialités et indications

Douze spécialités médicales sont commercialisées en 2013 en France. Elles sont constituées de l'un des cinq thrombolytiques avec parfois plusieurs conditionnements et indications (tableaux 14.2 et 14.3).

L'urokinase est réservée aux désoblitérations artérielles ou veineuses par un thrombus et dans certains cas d'embolie pulmonaire. Elle est également utilisée pour désobstruer des voies veineuses centrales ou les shunts artérioveineux. L'urokinase est administrée pendant des durées prolongées à

la dose de 2 000 UI/kg par heure ou sur des périodes plus courtes de 12 heures à 24 heures à des doses de 4 000 à 5 000 UI/kg par heure.

Toutes les autres ont pour indication l'infarctus du myocarde à la phase aiguë ; seule l'altéplase est indiquée dans le traitement d'AVC ou de l'embolie pulmonaire avec retentissement cardiocirculatoire (tableau 14.4).

Relation dose-effet, ajustement des doses

L'objectif thérapeutique étant la désobstruction d'un vaisseau et la reperfusion des tissus, l'administration est le plus souvent réalisée sur une durée courte (90 à 180 minutes), par perfusion le plus souvent (streptokinase, altéplase, rétéplase) ou parfois par bolus réitérés (ténecteplase). L'augmentation des doses des rtPA (altéplase, rétéplase, ténecteplase) aboutit rapidement à une augmentation du risque hémorragique qui compromet tout bénéfice, raison pour laquelle des doses maximales ont été définies.

Pour la streptokinase dans l'infarctus du myocarde, le schéma thérapeutique est standard : 1 500 000 UI en perfusion pendant 60 minutes. Les doses de rTPA doivent tenir compte du poids pour l'altéplase et la ténecteplase mais pas pour la rétéplase qui est administrée en deux bolus standards. Pour l'altéplase, on distingue les patients de poids supérieur à 65 kg, pour lesquels le schéma est standardisé avec une dose maximale de 100 mg, des patients de poids inférieur à 65 kg, pour lesquels les doses sont adaptées au poids (dose maximale de 1,5 mg/kg). L'adaptation posologique se fait pour la ténecteplase en fonction du poids entre 60 et 90 kg de 6 000 U à 9 000 U par tranche de 10 kg. Des schémas thérapeutiques, suivant que le traitement est institué avant ou après la 6^e heure après les premiers signes, peuvent également être proposés (tableaux 14.3 et 14.4). L'hyperactivation de la plasmine plasmatique avec dégradation complète du fibrinogène circulant peut conduire à des états d'hypocoagulabilité difficiles à maîtriser.

Tableau 14.2. Spécialités médicales et leurs indications en France.

Substance	Spécialité	Indication(mode d'administration)
Extractives		
Streptokinase	Streptase® 1 500 000 UI 750 000 UI 500 000 UI	Infarctus du myocarde (perfusion)
Anistréplase	Aminase® 30 UI	Non commercialisé en France (bolus IV)
Urokinase	Actosolv® 100 000 UI 600 000 UI Urokinase Choay® 100 000 UI 300 000 UI	Obstructions artérielles et veineuses, embolie pulmonaire (perfusion)
Recombinantes humaines (rtPA)		
Altéplase	Actilyse® 2 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg	Infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, AVC ischémique (perfusion)
Rétéplase	Rapilysin® 10 UI	Infarctus du myocarde (bolus réitéré)
Ténecteplase	Métalyse® 10 000 UI	Infarctus du myocarde (bolus)

1 mg d'altéplase correspond à 580 000 UI.

Tableau 14.3. Délai d'action et indications des thrombolytiques.

Indication	Délai	Streptokinase	Urokinase	Altéplase	Rétéplase	Ténecteplase
IDM	< 12 h	+	?	+	+	+
EP	CoCl	+	+	+	–	+
AVC	< 4,5 h	–	–	+	–	–
KTC	CoCl	–	+	+	–	–

IDM, infarctus du myocarde; EP, embolie pulmonaire; AVC, accident vasculaire cérébral; KTC, désobstruction de cathéter central; CoCl, selon le contexte clinique.

Tableau 14.4. Posologie des thrombolytiques.

Substance	Indication	Posologie
Streptokinase	IDM	1,5 MUI sur 30–60 min
	EP	250 000 UI bolus puis 100 000 UI/h pendant 24 h
Urokinase	EP	4 400 U/kg bolus puis 4 400 U/kg/h pendant 12–24 h
	KTC	Solution 5 000 à 10 000 U/ ml
Altéplase	IDM	15 mg bolus, 50 mg sur 30 min, 35 mg sur 60 min (max 100) Prudence si poids < 60 kg
	EP	100 mg/24 h (10 mg bolus, 90 mg/12 h)
	AVC	0,9 mg/kg (max 90 mg), 10 % bolus, 90 % sur 60 min
	KTC	2 mg
Rétéplase	IDM	10 UI bolus répété 30 min après
Ténecteplase	IDM et EP	6 000 U bolus si < 60 kg 7 000 U bolus si 60–70 kg 8 000 U bolus si 70–80 kg 9 000 U bolus si 80–90 kg 10 000 U bolus si > 90 kg

IDM, infarctus du myocarde; EP, embolie pulmonaire; AVC, accident vasculaire cérébral; KTC, désobstruction de cathéter central.

L'injection localisée dans un cathéter ou un shunt artérioveineux permet l'administration locale de fortes doses et parfois la levée de l'obstacle. L'administration intra-artérielle directe dans les artères coronaires, si elle peut permettre la visualisation du succès de la reperméabilisation, n'a pas démontré de bénéfice supplémentaire par

rapport aux schémas thérapeutiques s'appuyant sur des administrations intraveineuses.

Pharmacocinétique

Ces substances ne sont administrées que par voie intravasculaire. Le compartiment vasculaire constitue leur compartiment de diffusion. Elles sont éliminées du plasma par les protéases circulantes, captage hépatique et éventuellement sécrétion biliaire. En regard du risque hémorragique, la voie intramusculaire est trop incontrôlable et dangereuse et ne doit pas être utilisée.

La demi-vie ([tableau 14.1](#)), très courte pour l'altéplase, qui nécessite une administration sous forme de perfusion, est plus longue pour les formes recombinantes modifiées avec des possibilités d'utilisation en bolus unique pour la ténecteplase ou réitérés pour la rétéplase.

La demi-vie la plus longue est celle de la streptokinase combinée au plasminogène humain dans l'anistréplase : elle atteint 90 minutes; mais ce traitement n'est plus commercialisé en France.

Dans la mesure où les streptocoques du groupe D sont des pathogènes courants, des anticorps anti-streptokinase sont présents chez de nombreux individus qui ont été exposés à ce germe. Ces anticorps sont susceptibles de réduire la biodisponibilité de la streptokinase. La demi-vie initiale de la streptokinase en présence d'anticorps est de l'ordre de 10 minutes mais passe, après leur neutralisation, à 80 minutes. Il est recommandé de n'utiliser la streptokinase que lors d'une première thrombolyse chez un patient, car la ré-immunisation peut réduire l'efficacité de la seconde et augmente le risque de réaction allergique.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont dominés par le risque hémorragique dû à la fibrinolyse proprement dite mais également à la déplétion en fibrinogène et à l'éventuelle hyperconsommation de plaquettes. La résorption du caillot fibrineux ne se limite pas à celui impliqué dans l'ischémie, mais dans toutes les zones où des saignements ont ou ont eu lieu. Le risque hémorragique sera d'autant plus important que l'état vasculaire est délabré. L'arrêt immédiat de l'administration dès les premiers signes hémorragiques permet de restaurer rapidement une coagulabilité en raison de la demi-vie courte des substances. L'acide tranexamique est un inhibiteur puissant de la plasmine avec donc un effet pro-thrombogène qui peut être utilisé avant l'éventuelle fourniture d'un système de coagulation plus ou moins complet par des médicaments dérivés du sang et/ou des produits sanguins labiles.

Les thrombolytiques, comme toutes les protéines injectées, provoquent avec une fréquence importante : augmentation de la température, myalgies, frissons, sueurs.

Le risque de réaction allergique est d'autant plus grand que la substance utilisée diffère du tPA endogène et qu'elle est réemployée. Il est particulièrement élevé avec la streptokinase. Sous réserve de respect des contre-indications et des délais d'intervention après l'installation de l'ischémie, dans l'infarctus du myocarde, la thrombolyse avec la streptokinase ou l'altéplase a largement démontré un bénéfice majeur en termes de mortalité à 30 jours par rapport au placebo. Les nouveaux rtPA (altéplase et ténecteplase), seulement indiqués dans l'infarctus du myocarde, se comparent à la streptokinase et/ou à l'altéplase et n'ont pas démontré de bénéfice additionnel. L'altéplase est la seule substance à avoir démontré un bénéfice dans l'AVC ischémique et dans les embolies pulmonaires massives avec défaillance cardiocirculatoire.

Contre-indications

Outre l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, elles résultent pour l'essentiel du risque hémorragique.

L'âge, le faible poids, l'hypertension artérielle, le diabète et toutes les situations où l'intégrité vasculaire est compromise représentent des situations à risque.

Éléments de surveillance

Ces traitements de l'urgence sont mis en œuvre dans des environnements adaptés aussi bien au diagnostic et à la prise en charge du risque vital des pathologies qu'à l'agressivité des traitements. La surveillance clinique comportera toujours la recherche de signes hémorragiques, périphériques et centraux (points de ponction et autres points d'effraction, hématomes, réactivité neurosensorielle...), et la surveillance cardiocirculatoire.

Les éléments cliniques d'évaluation du risque hémorragique des thrombolytiques sont :

- trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des six derniers mois ;
- diathèse hémorragique connue ;
- traitement concomitant par des anticoagulants oraux (par exemple, warfarine) ;
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente ;
- antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne ;
- suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme ;
- antécédents de lésion sévère du système nerveux central (par exemple, néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracérébrale ou intrarachidienne) ;
- massage cardiaque externe traumatique récent (moins de dix jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (par exemple, ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire) ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- endocardite bactérienne, péricardite ;
- pancréatite aiguë ;
- ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des trois derniers mois, varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses ;
- néoplasie majorant le risque hémorragique ;

- hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive ;
- intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des trois derniers mois.

Conclusion

Les thrombolytiques sont une classe médicamenteuse majeure dans le traitement aigu de l'infarctus

du myocarde, de l'AVC et de l'embolie pulmonaire grave. Ils constituent des alternatives aux approches chirurgicales des obstructions veineuses, artérielles ou prothétiques. Leur rapport bénéfice-risque dépend de la rapidité du diagnostic et de la mise en œuvre du traitement. Au-delà d'un certain délai après l'apparition des premiers signes cliniques (24 heures dans l'infarctus, 4 heures et demie dans l'AVC), le risque hémorragique l'emporte sur le bénéfice.

Chapitre 15

Médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire

Rédacteurs : M. Roustit¹, P. Bedouch¹ Relecteurs : V. Richard², D. Montani³, M.-C. Chaumais⁴

¹CHU de Grenoble, ²Faculté de médecine de Rouen, ³Hôpital de Bicêtre, APHP, ⁴Hôpital Bécère, APHP

Points clés

Les médicaments dits spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) regroupent trois familles hétérogènes, ayant en commun un effet vasodilatateur et antiprolifératif au niveau des artérioles pulmonaires :

- les analogues de la prostacycline sont des médicaments à demi-vie courte, qui nécessitent une administration particulièrement contraignante ; leur profil d'effets indésirables est marqué par des effets vasomoteurs intenses (céphalées, flush, hypotension) et par des complications au site de perfusion ; ces médicaments sont utilisés dans les formes sévères d'HTAP ;
- les antagonistes des récepteurs de l'endothéline sont des traitements oraux dont le principal effet indésirable est l'hépatotoxicité dose-dépendante ; leur chef de file, le bosentan, présente aussi de nombreuses interactions médicamenteuses ;
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 sont des traitements oraux relativement bien tolérés ; leur utilisation est contre-indiquée avec les dérivés nitrés ou avec les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4.

Rappels physiopathologiques

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie grave caractérisée par une obstruction vasculaire à l'origine de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Il en résulte une augmentation de la post-charge du ventricule

droit qui, à terme, conduit à une insuffisance cardiaque droite.

La physiopathologie de l'HTAP est complexe et partiellement méconnue. La prolifération des cellules musculaires lisses pulmonaires et des cellules endothéliales est associée à une vasoconstriction excessive, qui témoigne d'un déséquilibre entre substances vasodilatrices et vasoconstrictrices.

Sur le plan fonctionnel, les anomalies décrites dans l'HTAP sont multiples. La voie du monoxyde d'azote (NO) est atteinte, avec une diminution de la production endothéliale de NO. La prostacycline (ou prostaglandine I₂, PGI₂), qui a un effet antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur, est également diminuée dans l'HTAP, alors que la production de thromboxane A₂ (prothrombotique et vasoconstricteur) est augmentée. Enfin, l'endothéline (ET-1), un peptide endothélial ayant un effet vasoconstricteur puissant, a un rôle clé dans la physiopathologie de l'HTAP : une activation du système endothéline a été décrite chez les patients ayant une HTAP et cette activation semble être corrélée à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires.

Médicaments existants

La prise en charge de l'HTAP associe des médicaments spécifiques, pour la plupart récents, à d'autres médicaments dits non spécifiques, parmi

Tableau 15.1. Les médicaments de l'HTAP commercialisés en 2016.

DCI	Spécialités	Voies d'administration et doses usuelles
Analogues de la prostacycline		
Époprosténol	Flolan®, Vélétré® (forme thermostable), génériques 0,5 et 1,5 mg	Perfusion IV continue via un cathéter central sous-clavier tunnelisé Débit : 16 ng/kg/min selon efficacité et tolérance
Iloprost	Ventavis® 10 µg/ml	6 à 9 inhalations/jour
Tréprostinil	Remodulin® 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml et 10 mg/ml	Perfusion SC ou IV continue ; débit initial de 1,25 ng/kg/min, augmenté progressivement à 26–42 ng/kg/min selon efficacité et tolérance
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline		
Bosentan	Tracleer® 32 mg, 62,5 mg et 125 mg	Voie orale, 2 fois/jour
Ambrisentan	Volibris® 5 et 10 mg	Voie orale, une prise/jour
Macitentan	Opsumit® 10 mg	Voie orale, une prise/jour
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5		
Sildénafil	Revatio® cp. 20 mg, pdre susp. buv. 10 mg/ml	Voie orale, 20 mg 3 fois/jour
Tadalafil	Adcirca® 20 mg	Voie orale, 40 mg en une prise/jour
Stimulateur de la guanylate cyclase soluble		
Riociguat	Adempas® 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg	Voie orale, 3 prises/jour

lesquels les anticoagulants (AVK) ou les diurétiques et, dans certains cas, les inhibiteurs calciques — formes rares d'HTAP dites « répondeuses aux inhibiteurs calciques », dont le mécanisme semble être principalement lié à une vasoconstriction excessive.

Ce chapitre se limite aux trois familles de médicaments spécifiquement indiqués dans l'HTAP (tableau 15.1) : les analogues de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'ET-1 et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5).

Mécanismes d'action

Analogues de la prostacycline

La PGI₂ est un eicosanoïde produit par l'endothélium, qui exerce ses effets antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur en activant les récepteurs IP plaquettaires et musculaires lisses respectivement (figure 15.1). L'époprosténol (Flolan®, Vélétré®, ou génériques), chef de file de cette famille, est un analogue synthétique de la prostacycline endogène. Il est à ce jour le seul traitement sur le marché ayant montré une diminution de la mortalité.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L'ET-1 agit en activant deux sous-types de récepteurs (ET_A et ET_B), présents au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires mais aussi des fibroblastes, cardiomyocytes et cellules inflammatoires. Les récepteurs ET_B sont également présents au niveau endothélial, où ils exercent au contraire un effet vasodilatateur en potentialisant la libération de NO et de PGI₂.

Le bosentan est un antagoniste compétitif qui se lie avec une forte affinité aux deux récepteurs de l'ET-1. L'ambrisentan présente en revanche une plus forte affinité pour les récepteurs ET_A, ce qui permet en théorie, par rapport aux inhibiteurs mixtes, de préserver l'effet vasodilatateur lié à l'activation des récepteurs ET_B endothéliaux, tandis qu'à l'inverse le blocage mixte conduit en théorie à un blocage plus complet des effets délétères de l'ET-1 (figure 15.1).

Inhibiteurs de la PDE-5 et stimulateurs de la guanylate cyclase soluble

L'effet vasodilatateur puissant du NO passe par l'activation de la guanylate cyclase soluble (GCs), qui stimule la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), lui-même responsable de la relaxation des muscles lisses vasculaires. Le GMPc est hydrolysé en GMP par des phosphodiesterases, notamment la PDE-5. Les inhibiteurs

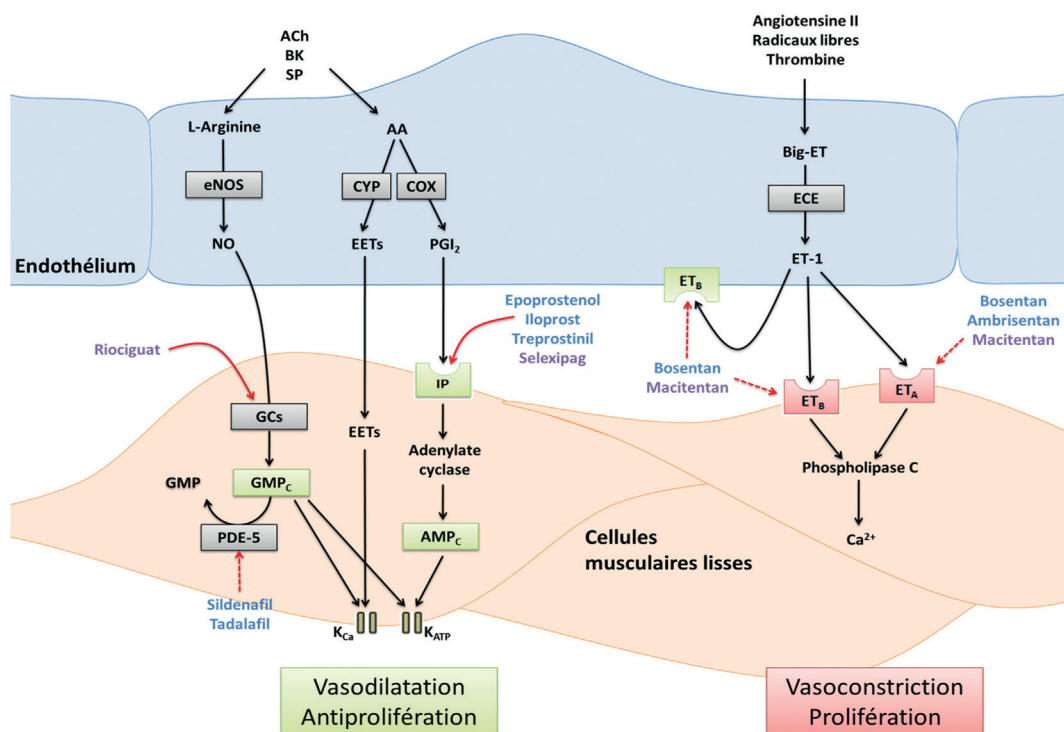


Figure 15.1. Mécanisme d'action des médicaments de l'HTAP.

Les flèches pleines représentent une activation, les flèches en pointillé une inhibition.

AA, acide arachidonique; ACh, acétylcholine; AMPc, adénosine monophosphate cyclique; Big-ET, big endothéline; BK, bradykinine; COX, cyclo-oxygénase; CYP, cytochrome P450; ECE, enzyme de conversion de l'endothéline; EET, acides époxyeicosatriénoïques; eNOS, NO synthase endothéliale; ET-1, endothéline 1; ET_A/ET_B, récepteurs de l'endothéline de type A/B; GCs, guanylate cyclase soluble; GMP, guanosine monophosphate; GMPc, GMP cyclique; IP : récepteur IP; NO, monoxyde d'azote; PDE-5, phosphodiesterase de type 5; PGI₂, prostacycline; SP, substance P.

de la PDE-5 sont donc à l'origine d'une augmentation de la concentration de GMPc et d'une augmentation de la vasodilatation (figure 15.1). Le riociguat agit sur la même voie en stimulant directement la GCs.

Indications

La prescription des médicaments spécifiques de l'HTAP est hospitalière et réservée aux spécialistes (cardiologie, médecine interne, pneumologie).

Les critères de choix thérapeutiques sont la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que le niveau de preuve et de recommandation :

- classe fonctionnelle NYHA II : l'ambrisentan, le bosentan et le sildénafil sont recommandés en première intention (grade IA); le tadalafil, le

macitentan et le riociguat peuvent également être utilisés (grade IB);

- classe fonctionnelle NYHA III : certains traitements oraux (ambrisentan, bosentan, sildénafil) (grade IA), l'iloprost inhalé ou le treprostinil sous-cutané (grade IB) ou encore l'époprosténol IV (grade IA) sont indiqués;
- classe fonctionnelle NYHA IV : seul l'époprosténol IV a un haut niveau de preuve (grade A) chez les patients les plus sévères.

Des traitements dits combinés associent deux médicaments ayant des mécanismes d'action différents. Ils peuvent être proposés d'emblée ou si la réponse à une monothérapie est insuffisante (cf. *infra*, Pour aller plus loin).

À noter : le riociguat est également indiqué dans les hypertensions pulmonaires d'origine thromboembolique.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des différentes classes thérapeutiques abordées dans ce chapitre sont très différentes (tableau 15.2), les analogues de la prostacycline étant caractérisés par des demi-vies d'élimination très courtes, imposant une administration continue (ou des inhalations fréquentes pour l'iloprost).

Concernant les formes orales, la pharmacocinétique du bosentan (figure 15.2) expose à un risque important d'interactions médicamenteuses (cf. *infra*, Interactions médicamenteuses).

Tableau 15.2. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments de l'HTAP.

DCI	Biotransformation et élimination	Effets à l'origine d'interactions médicamenteuses
Prostacycline et analogues de la prostacycline		
Époprosténol	$t_{1/2}$: 3–6 min	
Iloprost	$t_{1/2}$: 5–25 min	
Tréprostinil	$t_{1/2}$: 3–5 h	
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline		
Bosentan	Transport hépatocytaire par OATP1B1 et OATP1B3 Biotransformation : CYP2C9 et CYP3A4	Inducteur CYP2C9 et CYP3A4 Inhibiteur de transporteurs biliaires (MRP2, BSEP)
Ambrisentan	Biotransformation : CYP3A4 principalement	
Macitentan	Biotransformation : CYP3A4	
Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5		
Sildénafil	Biotransformation : CYP3A4 (et CYP2C9)	
Tadalafil	Biotransformation : CYP3A4	
Stimulateur de la guanylate cyclase soluble		
Riociguat	Élimination rénale sous forme inchangée/ biliaire après biotransformation par CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2J2	Inhibiteur puissant du CYP1A1

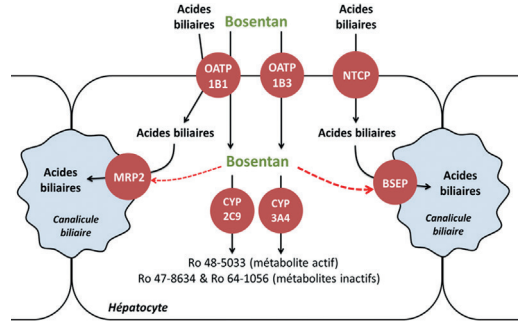


Figure 15.2. Transport et biotransformation hépatocytaire du bosentan.

Les flèches rouges en pointillé représentent un effet inhibiteur du bosentan sur des transporteurs des acides biliaires.

BSEP, *Bile Salt Export Pump*; CYP, cytochrome P450; NTCP, *Na⁺-Taurocholate Cotransporting Polypeptide*; OATP, *Organic Anion Transporting Polypeptides*; MRP, *Multidrug Resistance-associated Protein*.

Contre-indications

Les principales contre-indications des médicaments spécifiques de l'HTAP sont résumées dans le tableau 15.3.

Effets indésirables

Effets indésirables communs

Ils sont liés à leur effet pharmacologique principal (effet vasodilatateur). Ils sont, par ordre décroissant de fréquence, observés avec les analogues de la prostacycline, les inhibiteurs de la PDE-5 et stimulateur de la GCs et, enfin, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Ils sont dose-dépendants et nécessitent exceptionnellement une interruption du traitement :

- céphalées, parfois très intenses, qui justifient le recours à un traitement antalgique symptomatique (paracétamol de préférence; les AINS sont à éviter);
- bouffées vasomotrices, érythème;
- hypotension, vertiges.

Tableau 15.3. Contre-indications des médicaments de l'HTAP.

Médicaments	Contre-indications
Prostacycline et analogues de la prostacycline	Insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche Cardiopathie ischémique sévère ou angor instable ; infarctus du myocarde récent (< 6 mois) Arythmies sévères Lésions cérébrovasculaires récentes (< 3 mois) Suspicion de maladie veino-occlusive Situation à risque hémorragique (risque de saignement majoré)
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	Insuffisance hépatique modérée à sévère Taux sériques des aminotransférases hépatiques > 3 fois la normale avant mise en route du traitement Association à la ciclosporine Grossesse (cf. <i>infra</i>) Fibrose pulmonaire idiopathique (pour l'ambrisentan)
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5	Infarctus du myocarde récent (< 3 mois) Hypotension sévère (< 90/50 mm Hg). Association aux dérivés nitrés ou aux « donneurs de NO » ou au riociguat (majoration du risque hypotenseur) Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) Association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (pour le sildénafil)
Stimulateur de la guanylate cyclase soluble	Insuffisance hépatique sévère Hypotension sévère (systolique < 95 mm Hg) Association aux dérivés nitrés, aux « donneurs de NO » ou aux inhibiteurs de PDE-5 (majoration du risque hypotenseur) Grossesse (cf. <i>infra</i>)

Effets indésirables spécifiques

Les effets indésirables les plus fréquents ou les plus graves de chacune des classes thérapeutiques sont listés dans le [tableau 15.4](#). Outre leurs effets indésirables liés à leur puissant effet vasodilatateur, le profil de toxicité de l'époprosténol et du tréprostinil est marqué par des complications liées à leur administration parentérale continue.

Interactions médicamenteuses

Analogues de la prostacycline

Les interactions médicamenteuses des analogues de la prostacycline sont essentiellement pharmacodynamiques, par addition d'effets :

- diurétiques, vasodilatateurs, autres antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension ;
- antiagrégants plaquettaires, AINS, anticoagulants : majoration du risque hémorragique.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Le bosentan est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses, pour la plupart d'origine pharmacocinétique ([tableau 15.5](#)). Elles peuvent nécessiter une adaptation posologique, une surveillance renforcée ou l'arrêt de l'un des médicaments. L'ambrisentan présente relativement peu d'interactions médicamenteuses : des élévations transitoires de la concentration d'ambrisentan ont été observées en cas de co-administration avec la ciclosporine ou la rifampicine — probablement dues à leur effet inhibiteur sur OATP1B1 et OATP1B3, faiblement impliqués dans le transport hépatocytaire de l'ambrisentan.

À l'équilibre, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été retrouvée avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4, avec la warfarine, avec les inhibiteurs de la PDE-5 ou avec les contraceptifs oraux.

Le macitentan présente lui aussi un risque limité d'interactions médicamenteuses. Aucune interaction cliniquement pertinente avec la warfarine, le

Tableau 15.4. Effets indésirables des médicaments de l'HTAP.

DCI	Nature des effets	Surveillance et conduite à tenir
Analogues de la prostacycline		
Époprosténol	Douleurs de la mâchoire Diarrhées, nausées, vomissements	Traitement symptomatique
	Complications au site d'administration (douleur, infection, thrombose)	L'éducation thérapeutique du patient est essentielle : – à la préparation des perfusions dans des conditions d'hygiène et d'asepsie satisfaisantes – à l'identification des complications
	Dysfonction de la pompe, avec risque d'aggravation brutale de l'HTAP Œdème pulmonaire : observé en cas d'atteinte veineuse prédominante	
Tréprostinil	Douleur au point d'injection	Très fréquentes, dose-limitantes, menant parfois à l'arrêt du traitement Des antalgiques morphiniques, des anesthésiques locaux ou le changement de site de perfusion peuvent être proposés
	Douleurs de la mâchoire Diarrhées, nausées, vomissements	Traitement symptomatique
	Dysfonction de la pompe	Elle est moins grave qu'avec l'époprosténol du fait de la demi-vie plus longue du tréprostinil
Iloprost	Toux, bronchospasme	
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline		
Bosentan, ambrisentan et macitentan	Hépatotoxicité : élévation dose-dépendante des aminotransférases hépatiques sous bosentan (quelques cas décrits sous ambrisentan)	Surveillance mensuelle ALAT/ASAT : – si > 3 et < 5 LSN, surveillance étroite – si > 5 et < 8 LSN, suspendre le traitement (réintroduction possible) – si > 8 LSN ou signes cliniques évocateurs d'hépatotoxicité, arrêt définitif
	Anémie (dose-dépendante, dans les 4 à 12 premières semaines)	Surveillance mensuelle de l'hémoglobine en début de traitement
	Œdèmes des membres inférieurs	Traitement diurétique
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5		
Sildénafil et tadalafil	Vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, NOIAN, occlusion vasculaire rétinienne	Arrêt du traitement
	Vertiges, acouphènes, voire surdité brutale (rare)	
	Dyspepsies, diarrhées Myalgies, douleurs dorsales ou des membres	Traitement symptomatique
Stimulateur de la guanylate cyclase soluble		
Riociguat	Hémoptysie, épistaxis, voire hémorragie pulmonaire (rare)	Arrêt du traitement
	Dyspepsies, diarrhées Œdèmes des membres inférieurs	Traitement symptomatique

LSN, limite supérieure des valeurs normales.

sildénafil ou les contraceptifs oraux n'est à craindre. L'association aux inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine, est déconseillée du fait d'un risque de sous-dosage.

Inhibiteurs de la PDE-5

Une interaction pharmacodynamique avec les dérivés nitrés et les « donneurs de NO » (par

exemple, la molsidomine) ou le riociguat contre-indique la co-administration des inhibiteurs de la PDE-5 avec ces médicaments, du fait de la potentialisation de l'effet vasodilatateur.

Le sildénafil est majoritairement éliminé après biotransformation par le CYP3A4. Par conséquent, les inhibiteurs du CYP3A4 diminuent la clairance du sildénafil, alors que les inducteurs enzymatiques l'augmentent :

- la co-administration de ritonavir augmente l'AUC du sildénafil ($\times 11$) et est contre-indiquée ; par extension, les inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont contre-indiqués ; les inhibiteurs modérés peuvent être utilisés mais requièrent une baisse de la posologie à 20 mg une ou deux fois par jour selon les médicaments ;
- la co-administration de sildénafil et d'inducteurs enzymatiques (bosentan, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis, rifampicine) diminue la concentration plasmatique de sildénafil ;
- la co-administration d'inhibiteurs du CYP3A4 et de tadalafil augmente modérément les concentrations plasmatiques de celui-ci ;
- la rifampicine a en revanche diminué l'AUC du tadalafil de 88 %.

Stimulateur de la guanylate cyclase soluble

Le riociguat est contre-indiqué avec les dérivés nitrés et les « donneurs de NO » et les inhibiteurs de la PDE-5, du fait de la potentialisation de l'effet vasodilatateur.

La biotransformation hépatique du riociguat explique le risque de surdosage en cas d'association avec des inhibiteurs puissants de multiples isoformes du CYP, tels que certains antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH. De même, les inhibiteurs de tyrosine kinase inhibant fortement le CYP1A1 (erlotinib, gefitinib) exposent à un risque de surdosage en riociguat.

À l'inverse, l'association au bosentan diminue d'environ 25 à 30 % la concentration plasmatique du riociguat. Le tabac, qui est un inducteur du CYP1A1, diminue l'exposition au riociguat de 50 à 60 %.

Enfin, l'absorption digestive du riociguat est altérée en cas de prise de médicaments augmentant le pH gastro-intestinal, du fait d'une meilleure solubilité en milieu acide. Cela expose à un risque de diminution de la biodisponibilité du riociguat.

Grossesse et allaitement

L'augmentation de la mortalité chez les femmes enceintes présentant une HTAP contre-indique la grossesse chez ces patientes. Une contraception efficace s'impose, mais la contraception œstroprogestative est théoriquement contre-indiquée du fait de l'accroissement du risque thrombotique. Par ailleurs, certaines interactions médicamenteuses, notamment avec le bosentan, risquent de rendre inefficace cette méthode de contraception ([tableau 15.5](#)). La mise en place d'un dispositif intra-utérin est la méthode la plus utilisée.

Il est important de noter que le bosentan, également indiqué dans la sclérodermie systémique, est contre-indiqué lors de la grossesse de par son effet tératogène chez l'animal (risque inconnu dans la population humaine).

Pour aller plus loin

En quelques années, la liste des traitements spécifiques de l'HTAP s'est considérablement étoffée. Le macitentan, un inhibiteur mixte des récepteurs ET_A et ET_B , a montré une efficacité à long terme sur un critère combiné de morbi-mortalité (Pulido, N Engl J Med 2013 ; 369 : 809–18). Le riociguat, premier stimulateur de la guanylate cyclase soluble, s'est avéré efficace pour améliorer la capacité à l'effort dans l'HTAP (Ghofrani, N Engl J Med 2013 ; 369 : 330–40) mais aussi dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique (Ghofrani, N Engl J Med 2013 ; 369 : 319–29). Enfin, le sélexipag, un agoniste non prostanoïde des récepteurs IP actif par voie orale, a récemment montré une efficacité sur un critère combiné de morbi-mortalité (Sitbon, N Engl J Med 2015 ; 373 : 2522–33). L'Agence européenne du médicament a émis un avis favorable pour la commercialisation du sélexipag (Uptravi®) début avril 2016.

Tableau 15.5. Principales interactions médicamenteuses du bosentan.

Médicament interagissant	Mécanisme de l'interaction	Conséquence	Conduite à tenir
Ciclosporine Association contre-indiquée	Inhibition d'OATP1B1 et d'OATP1B3 par la ciclosporine Induction du CYP3A4 par le bosentan	Augmentation ($\times 3-30$) de la concentration plasmatique de bosentan Diminution de 50 % de la ciclosporinémie	Dans la mesure du possible, proposer une alternative à la ciclosporine (par ex., tacrolimus) ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Rifampicine (par extension, autres inducteurs enzymatiques)	Induction du CYP2C9 et du CYP3A4 par la rifampicine	Diminution > 50 % de la concentration plasmatique de bosentan	Dans la mesure du possible, proposer une alternative à la rifampicine ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Kétoconazole (par extension, autres inhibiteurs puissants du CYP3A4)	Inhibition du CYP3A4 par le kétoconazole	Augmentation ($\times 2$) de la concentration plasmatique de bosentan	Dans la mesure du possible, proposer une alternative au kétoconazole ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Amiodarone, fluconazole, imatinib, voriconazole	Inhibition puissante du CYP3A4 et du CYP2C9 par ces inhibiteurs	Augmentation importante de la concentration de bosentan	Surveillance clinique avec recherche d'effets indésirables du bosentan
Lopinavir + ritonavir (par extension, autres inhibiteurs de la protéase du VIH boostés)	Inhibition puissante du CYP3A4 et d'OATP1B3 par les IP Induction du CYP3A4 par le bosentan	Augmentation ($\times 5-50$) de la concentration plasmatique de bosentan Doute sur possible diminution d'efficacité des IP	Dans la mesure du possible proposer une alternative antirétrovirale ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Glibenclamide	Inhibition de BSEP par les deux médicaments Induction du CYP3A4 par le bosentan	Augmentation du risque d'élévation ALAT/ASAT Diminution de 40 % de la concentration de glibenclamide	Surveillance clinique, substitution éventuelle du glibenclamide par un autre antidiabétique ou remplacer le bosentan par l'ambrisentan
Contraception œstroprogestative	Induction du CYP3A4 par le bosentan	Risque d'inefficacité de la contraception, quelle que soit la voie d'administration	Dans la mesure du possible proposer une autre contraception du type dispositif intra-utérin, notamment en cas de co-prescription d'AVK, ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Warfarine	Induction du CYP2C9 par le bosentan	Diminution de la concentration de warfarine ; retentissement modeste sur l'INR	Adapter les doses d'AVK selon l'INR ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Simvastatine	Induction du CYP3A4 par le bosentan	Diminution de 40 % de la concentration de simvastatine	Substituer par une autre statine, comme la pravastatine ou la rosuvastatine
Sildénafil	Induction du CYP3A4 par le bosentan Compétition avec le CYP3A4 (et dans une moindre mesure le CYP2C9)	Diminution de 63 % de l'AUC du sildénafil Augmentation de 50 % de l'AUC du bosentan	Surveillance clinique

Chapitre 16

Médicaments du choc cardiogénique

Rédacteurs : F. Despas¹, J. Benevent¹, C. Lotiron¹ Relecteur : B. Laviolle²

¹Faculté de médecine et de pharmacie de Toulouse, ²Faculté de médecine de Rennes

Points clés

Le choc cardiogénique est caractérisé par une défaillance cardiaque pouvant être due à une anomalie de la fonction systolique ou diastolique, entraînant une altération profonde de la perfusion tissulaire. Les médicaments du choc cardiogénique ont la propriété d'augmenter le volume d'éjection systolique et/ou la pression artérielle systémique. Ils agissent :

- soit par augmentation intracellulaire d'AMPc : c'est le cas des catécholamines (dobutamine, noradrénaline, adrénaline et dopamine) et des inhibiteurs de la phosphodiesterase (milrinone et énoximone) ;
- soit par effet sensibilisateur de Ca^{2+} (lévosimendan).

La dobutamine est la catécholamine de choix dans le choc cardiogénique. Son action prédominante sur les récepteurs β_1 -adrénergiques est responsable d'un effet inotrope et chronotrope positif. Son délai d'action est court, de l'ordre de 1 à 2 minutes. Ses effets indésirables les plus fréquents sont des tachycardies et des arythmies et son utilisation est contre-indiquée en cas d'obstacles mécaniques au remplissage ou à l'éjection cardiaque.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 3 combinent les effets inotropes positifs similaires à la dobutamine et des effets hémodynamiques vasodilatateurs. Les principaux effets indésirables de ces molécules sont liés à leur effet pro-arythmogène et à leur propriété vasodilatatrice : arythmies supraventriculaires et ventriculaires, hypotension artérielle. Ils sont contre-indiqués en cas de cardiopathies et valvulopathies obstructives sévères ainsi qu'en cas d'hypovolémie sévère non compensée.

Les sensibilisateurs calciques ont également un effet inotrope positif, sans modification de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire, par fixation de façon sélective à la troponine C. Le lévosimendan est entièrement métabolisé ; son métabolite actif a une demi-vie d'élimination de 80 à 96 heures. Les principaux effets indésirables rapportés sont des céphalées, des hypotensions et de légères hypokaliémies.

Rappels physiopathologiques

Le choc cardiogénique est défini comme l'installation rapide de symptômes et de signes secondaires à des anomalies de la fonction cardiaque. La dysfonction cardiaque peut être due à une anomalie de la fonction systolique ou diastolique, à des troubles du rythme ou à des inadéquations entre la précharge et la post-charge. Le choc cardiogénique est le plus souvent secondaire à un infarctus du myocarde. Il peut également être lié à l'évolution terminale des cardiopathies dilatées, à une myocardite aiguë, à une valvulopathie, à une tamponnade, à une embolie pulmonaire massive, à des lésions traumatiques cardiaques ou des gros vaisseaux, à une intoxication, à des troubles du rythme ou à une cardiomyopathie ; des cas surviennent après circulation extracorporelle. Le choc cardiogénique constitue la forme la plus grave des insuffisances cardiaques

aiguës, avec une mortalité proche de 70 %. L'hypoperfusion tissulaire périphérique se manifeste au niveau rénal par une oligurie (moins de 15-20 ml/h de diurèse) et au niveau cérébral par une altération des fonctions cognitives. L'état de choc cardiogénique associe le plus souvent une double dysfonction systolique et diastolique du ventricule gauche ayant pour conséquence une baisse du débit cardiaque et une élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche. La dysfonction systolique signifie qu'il existe un défaut d'interaction entre l'actine et la myosine, entraînant une baisse de la contractilité du myocyte cardiaque et, par conséquent, du ventricule gauche dans sa globalité. La dysfonction diastolique est liée à un ralentissement de la pente de relaxation isovolémique du ventricule gauche, associée ou non à un défaut de remplissage ventriculaire; ce dernier est lui-même lié à une baisse de la compliance ventriculaire gauche.

Principales molécules

Les médicaments indiqués dans la prise en charge du choc cardiogénique sont utilisés pour augmenter le volume d'éjection systolique et/ou la pression artérielle systémique. Nous pouvons distinguer deux groupes selon le mécanisme d'action intracellulaire :

- les médicaments augmentant la concentration d'AMPc intracellulaire :
 - catécholamines : dobutamine, noradrénaline, adrénaline, dopamine;
 - inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 3 (PDE-3) : miltrione et énoximone;
- les sensibilisateurs calciques : lévosimendan.

Médicaments catécholaminergiques

Les catécholamines sont caractérisées par la présence d'un noyau catéchol (figure 16.1) dans leur formule chimique. Nous pouvons distinguer les catécholamines endogènes (dopa, dopamine,

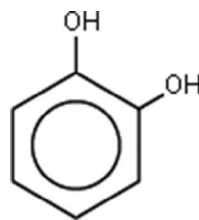


Figure 16.1. Noyau catéchol.

noradrénaline et adrénaline), synthétisées par l'organisme par l'enzyme tyrosine hydroxylase à partir d'un acide aminé essentiel : la tyrosine. La principale catécholamine de synthèse (non produite par l'organisme) et disponible sur le marché est la dobutamine.

Les catécholamines agissent sur trois grandes classes de récepteurs : les récepteurs α - et β -adrénergiques et les récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs α sont divisés en α_1 (postsynaptiques), α_2 (présynaptiques), et les récepteurs β en β_1 (cardiaques) et β_2 (bronchiques, vasculaires, utérins).

Le couplage des récepteurs adrénergiques s'effectue par l'intermédiaire des protéines G modulant l'activité de la phospholipase C et du calcium (récepteur α_1) et de l'adénylate cyclase, qui peut être inhibée (récepteur α_2) ou activée (récepteurs $\beta_1, \beta_2, \beta_3$) :

- la protéine G_q active la phospholipase C qui, entre autres, transforme le phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP_2) membranaire en diacylglycérol (DAG), qui reste au contact de la membrane lipidique, et en inositol-1,4,5-triphosphate (IP_3), qui diffuse dans le cytoplasme. L' IP_3 est le second messager agissant au niveau des récepteurs spécifiques situés à la membrane de compartiments vésiculaires intracellulaires, entraînant un relargage à l'intérieur du cytosol des ions calcium contenus dans ces vésicules. L'élévation du Ca^{2+} libre intracytoplasmique entraîne l'activation d'un certain nombre de processus Ca^{2+} -dépendants, comme l'activation de la calmoduline. Le complexe Ca^{2+} -calmoduline peut activer un très grand nombre d'enzymes qui ne sont pas toutes présentes dans chaque cellule et parmi lesquelles on peut citer la MLCK (*Myosin Light Chain Kinase*), ce qui

augmente la contraction des cellules musculaires lisses, des phosphodiesterases, la phospholipase A₂, la phosphorylase kinase, certaines ATPases, les tyrosine et phénylalanine hydroxylases ;

- la protéine G_s augmente l'activité de l'adénylate cyclase, qui assure la transformation de l'ATP en AMPc, libéré dans le cytoplasme. L'AMPc est un activateur enzymatique, notamment des protéines kinases A (PKA), dont le rôle est de phosphoryler un certain nombre de protéines. La durée de vie de l'AMPc dans le cytoplasme est courte car il est inactivé par des phosphodiesterases.

Les catécholamines ont une action plus ou moins préférentielle sur un ou plusieurs de ces récepteurs, ce qui explique les différences d'action et d'effets indésirables.

Les médicaments qui ont des effets du même type que ceux des catécholamines sont appelés sympathomimétiques.

Effets de la stimulation des récepteurs des catécholamines (tableau 16.1)

La stimulation des récepteurs α_1 postsynaptiques se traduit essentiellement par une vasoconstriction,

particulièrement au niveau des vaisseaux de la peau et des muqueuses, des organes abdominaux et des reins. La stimulation des récepteurs α_1 induit aussi une contraction d'autres muscles lisses, dont l'utérus et les sphincters urinaires. Elle a également un effet proagréant plaquettaire.

Les récepteurs α_2 sont le plus souvent présynaptiques et leur stimulation se traduit par une diminution de la libération de noradrénaline.

Les récepteurs β_1 sont postsynaptiques et leur stimulation au niveau cardiaque se traduit par un effet inotrope positif (augmentation de la force de contraction), chronotrope positif (accélération du rythme), dromotrope positif (accélération de la conduction) et bathmotrope positif (augmentation de l'excitabilité).

La stimulation des récepteurs β_2 induit une augmentation de la libération de noradrénaline, une vasodilatation, une bronchodilatation et une relaxation utérine.

La stimulation des récepteurs dopaminergiques D₁ induit une vasodilatation aux niveaux rénal, mésentérique et coronaire.

Tableau 16.1. Principaux effets de la stimulation des récepteurs α et β périphériques des catécholamines.

	α_1 Activation de la phospholipase C	α_2 Inhibition de l'adénylate cyclase	β_1 Activation de l'adé- nylate cyclase	β_2 Activation de l'adénylate cyclase
Cœur	Inotrope + Chronotrope + ↑ Risque arythmies	Présynaptique : ↓ libération de NA	Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +	Chronotrope + Présynaptique : ↑ libération de NA
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasoconstriction (effet plus lent) Présynaptique : ↓ libération de NA		Vasodilatation
Bronches	Bronchoconstriction (en pathologie)	Présynaptique : ↓ libération de NA		Bronchodilatation
Tube digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utérus	Contractions			Relâchement (↓ contractions)
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Œil	Mydriase			

Effets des médicaments catécholaminergiques

Dobutamine

La dobutamine (figure 16.2) a une action prédominante sur les récepteurs β_1 -adrénergiques. Elle provoque donc une stimulation cardiaque avec, notamment, un effet inotrope et un effet chronotrope positifs dose-dépendants, et une augmentation du débit cardiaque. Elle augmente aussi l'excitabilité cardiaque. Les propriétés pharmacologiques complexes de la dobutamine s'expliquent en partie par l'existence de deux énantiomères qui n'ont pas exactement les mêmes effets. Par ailleurs, à faible dose, elle stimule les récepteurs β_2 -adrénergiques vasculaires, entraînant une vasodilatation artérielle diminuant la post-charge et une augmentation du débit cardiaque. À forte dose, elle stimule les récepteurs α_1 -adrénergiques, entraînant une vasoconstriction.

Noradrénaline

La noradrénaline (ou norépinéphrine) stimule les récepteurs α_1 , α_2 et β_1 -adrénergiques. Elle possède des effets vasculaires de type α_1 (vasoconstriction artérielle et veineuse) et des effets cardiaques de type β modestes (actions inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positives), mais elle n'a pas d'effet β_2 vasculaire. Son principal effet est donc une augmentation de la pression artérielle. L'augmentation des doses s'accompagne d'une stimulation préférentielle des récepteurs α . La noradrénaline entraîne une contraction des vaisseaux en activant les récepteurs α_1 , activant ainsi les protéines G_p , la phospholipase C, l'inositol triphosphate (IP_3), le calcium, la calmoduline qui active la MLCK qui, elle-même, phosphoryle la myosine. La myosine phosphorylée se combine à l'actine, entraînant la contraction.

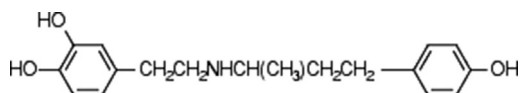


Figure 16.2. Molécule de dobutamine.

Adrénaline

L'adrénaline (ou épinéphrine) stimule les récepteurs α_1 , β_1 et β_2 -adrénergiques. À très faible dose, elle se comporte essentiellement comme un agoniste β et provoque une hypotension (action sur les récepteurs β_2) et une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité (action sur les récepteurs β_1). Aux doses thérapeutiques, elle a une action principalement sur les récepteurs α_1 , entraînant une vasoconstriction avec une augmentation des résistances vasculaires systémiques et une augmentation de la pression artérielle.

Dopamine et agonistes dopaminergiques

La dopamine a des effets seulement périphériques, car elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique.

À faible dose, elle stimule les récepteurs dopaminergiques spécifiques, ce qui entraîne une vasodilatation rénale, mésentérique et coronaire, et une augmentation de la diurèse et de la natriurèse (stimulation des récepteurs D_1).

À doses moyennes, elle stimule les récepteurs β_1 et β_2 avec un effet inotrope positif et une vasodilatation.

À fortes doses, elle peut stimuler les récepteurs α -adrénergiques responsables d'une vasoconstriction.

La dopexamine est un analogue de synthèse de la dopamine agoniste des récepteurs dopaminergiques et des récepteurs β_2 -adrénergiques, qui est utilisé dans le traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque aiguë.

Pharmacodynamie et effets utiles en clinique

Dobutamine

La dobutamine, par son effet β_1 prédominant, reste la catécholamine de choix du choc cardiogénique. Elle améliore la fonction du ventricule gauche et la balance myocardique entre apport et consommation d'oxygène est respectée. Ses effets inotrope et vasodilatateur sont indissociables, c'est pourquoi elle est utilisée en association aux autres agents inotropes positifs.

La dobutamine est titrée en fonction du débit cardiaque et la noradrénaline en fonction des résistances vasculaires systémiques.

Noradrénaline

La noradrénaline entraîne une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique proportionnelle à la dose, augmente le retour veineux *via* une vasoconstriction et favorise une redistribution du débit cardiaque vers le cœur et le cerveau. Elle donne parallèlement une diminution du débit sanguin dans la plupart des organes (rein, foie, cerveau...). Son efficacité est remarquable dans tous les états de choc où la vasodilatation prédomine. Du fait d'intenses propriétés vasoconstrictrices, l'association avec un inotrope puissant (dobutamine) peut être utile, la noradrénaline étant titrée en fonction des résistances vasculaires et l'agent inotrope en fonction du débit cardiaque.

Adrénaline

L'adrénaline est indiquée pour le traitement des états de choc où un effet inotrope positif puissant est recherché, éventuellement associé à un effet d'élévation des résistances vasculaires systémiques.

Dopamine et agonistes dopaminergiques

La dopamine possède une action complexe dose-dépendante sur les récepteurs α_1 , α_2 , β_1 -adrénergiques et dopaminergiques. À dose faible ou moyenne, les effets β prédominent, entraînant une augmentation du débit cardiaque par augmentation de la force contractile du myocarde, et une diminution des résistances périphériques. À forte dose, les effets α prédominent, entraînant une élévation de la pression artérielle.

Principales caractéristiques pharmacocinétiques

Les sympathomimétiques sont administrés par voie intraveineuse en perfusion continue, car ils

ont tous une demi-vie très courte, ce qui permet d'adapter rapidement les doses à l'évolution des conditions hémodynamiques. Ils doivent préférentiellement être perfusés sur un cathéter veineux central pour éviter des effets secondaires (nécrose cutanée) au point de perfusion (surtout pour l'adrénaline et la noradrénaline).

Dobutamine

Bien que le délai d'action de la dobutamine soit de 1 à 2 minutes, un délai de 10 minutes peut être nécessaire pour atteindre des concentrations plasmatiques en état d'équilibre et le plein effet de la dose, quelle que soit la vitesse de perfusion. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont liées à la vitesse de perfusion de façon linéaire. La clairance plasmatique de la dobutamine chez l'Homme est de 2,4 l/min/m², le volume de distribution est approximativement de 20 % du poids corporel et la demi-vie d'élimination plasmatique est inférieure à 3 minutes.

Noradrénaline

La concentration plasmatique en noradrénaline est fugace — la demi-vie est de 2 à 3 minutes. L'élimination est rénale sous forme de métabolites.

Adrénaline

L'adrénaline est la seule catécholamine qui peut être utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cette possibilité est mise à profit dans l'attente de la mise en place d'un abord veineux.

Dopamine

La dopamine est inactivée en moins de 2 minutes :

- directement sous forme d'acide homovanillique ;
- indirectement (après transformation en noradrénaline) sous forme d'acide vanylmandélique.

Sources de variabilité de la réponse

Les catécholamines sont des médicaments utilisés en situation critique. Les éventuelles interactions médicamenteuses relèvent surtout de situations théoriques et ne doivent pas retarder l'utilisation de ces drogues lorsqu'elles sont nécessaires pour traiter un état de choc.

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse avec la dobutamine. Lors des traitements de longue durée par la dobutamine, peut apparaître un phénomène de désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques, qui conduira à une diminution de l'efficacité du traitement de l'ordre de 50 %. Une association de deux catécholamines est alors souhaitable.

Associations médicamenteuses déconseillées avec les autres sympathomimétiques

- Anesthésiques volatils halogénés, car elle entraîne un risque de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de l'excitabilité cardiaque.
- Antidépresseurs imipraminiques (également sérotoninergiques pour la noradrénaline et l'adrénaline), car ils provoquent une hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme, par inhibition de l'entrée des catécholamines dans la fibre sympathique.

Associations médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi

- Inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs : augmentation de l'action pressive du sympathomimétique, le plus souvent modérée.
- IMAO sélectifs A (par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs) : risque d'augmentation de l'action pressive.

La dobutamine n'étant pas métabolisée par la MAO, elle est utilisée en première intention chez les sujets traités par un IMAO.

Effets indésirables

Dobutamine

Des tachycardies et arythmies sont possibles, notamment à fortes doses. Une hypotension artérielle est

également possible si la baisse des résistances vasculaires périphériques excède l'augmentation du débit cardiaque.

Noradrénaline

Son effet vasoconstricteur expose à des hypertension artérielles sévères et est responsable d'une diminution du débit sanguin dans la plupart des organes (rein, foie, cerveau...), qui peut se compliquer d'effets ischémiques sur certaines circulations locales. Par ailleurs, elle provoque des nécroses en cas d'administration en dehors de la veine.

Adrénaline

Elle est tachycardisante et peut entraîner la survenue d'arythmies. De plus, son action vasoconstrictrice par stimulation des récepteurs α -adrénergiques expose aux mêmes effets que la noradrénaline.

Dopamine

Les effets indésirables majeurs de la dopamine sont les suivants : nausées, vomissements (stimulation du centre du vomissement au niveau de l'area postrema, qui est accessible à la dopamine sans franchir la barrière hémato-encéphalique), élévation de la pression artérielle, troubles du rythme cardiaque, épuisement de l'effet.

Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation des catécholamines sont les obstacles mécaniques au remplissage ou à l'éjection cardiaque. La noradrénaline, catécholamine vasoconstrictrice, ne doit pas être utilisée lorsque les résistances vasculaires systémiques sont élevées. L'adrénaline est contre-indiquée en cas d'arythmie cardiaque.

Surveillance des effets

L'administration d'une catécholamine nécessite une surveillance constante des paramètres

cardiovasculaires : fréquence cardiaque, pression artérielle si besoin complétée par l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque, par la mesure des dimensions ventriculaires ou de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion ainsi que la diurèse.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 3

Médicaments disponibles

Les inhibiteurs de la PDE-3 utilisés comme toniques cardiaques ne sont utilisables que par voie intraveineuse pour le traitement aigu.

Cette classe est divisée en deux groupes : les dérivés de la bipyridine (milrinone) et les dérivés imidazolés (énoximone) :

- la milrinone se présente sous forme de solution injectable IV 10 mg/10 ml ;
- l'énoximone se présente sous forme de solution injectable IV 100 mg/20 ml.

Mécanisme d'action

Dans les cardiomyocytes, les PDE-3 provoquent la dégradation de l'AMPc en AMP. Leur inhibition est donc responsable d'une augmentation du taux intracellulaire d'AMPc et de la concentration de calcium intramyocytaire, d'où une augmentation de la contractilité myocardique et de la vitesse de relaxation. Ils ont donc un effet inotrope et lusitrope positif.

Aux niveaux artériel et veineux, on observe une augmentation parallèle du taux d'AMPc. L'accumulation d'AMPc a un effet inhibiteur sur la contraction des muscles lisses, induisant une relaxation des fibres musculaires lisses et une vasodilatation.

Effets utiles en clinique

Les effets hémodynamiques des inhibiteurs de la PDE-3 sont caractérisés par une augmentation du

débit cardiaque et du volume d'éjection systolique et une diminution des pressions artérielles pulmonaires, des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. Ces molécules combinent les effets hémodynamiques des vasodilatateurs purs de type dérivés nitrés et des inotropes positifs de type dobutamine.

À court terme, ils ont une action favorable et améliorent la fonction cardiaque.

À long terme, ils ont un effet délétère et augmenteraient le risque de mort subite.

Ils agissent en aval des récepteurs β -adrénergiques, ils ont donc l'avantage de conserver leur efficacité chez les patients traités par β -bloquants. Ils sont donc indiqués chez ces patients ou en cas de réponse inadéquate à la dobutamine.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Elles sont indiquées dans le [tableau 16.2](#).

Contre-indications

- Cardiopathies et valvulopathies obstructives sévères.
- Hypovolémie sévère non compensée.
- Tachyarythmies supraventriculaires et anévrisme ventriculaire pour l'énoximone.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de ces molécules sont liés à leur effet pro-arythmogène (arythmies supraventriculaires et ventriculaires).

Du fait de leur propriété vasodilatatrice, les inhibiteurs de la PDE-3 exposent au risque d'hypotension artérielle, surtout lorsque les pressions de remplissage sont basses, ce qui limite leur utilisation dans le choc cardiogénique.

Tableau 16.2. Caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 3.

	Demi-vie	Distribution	Métabolisation	Élimination
Milrinone	2,3 h	Lpp 70 % 0,3–0,5 l/kg	Hépatique	Rénale +++ Biliaire
Énoximone	4,2 h (sujet sain) 6,2 h (IC)	Lpp 85 % 1,1–3,6 l/kg	Hépatique	Rénale

Sensibilisateurs calciques

Mécanisme d'action

Le lévosimendan est le principal représentant de la classe des sensibilisateurs calciques. Au repos, le complexe troponine-tropomyosine bloque l'interaction entre les filaments d'actine et les filaments de myosine : c'est la relaxation. La libération de calcium intracellulaire par le réticulum sarcoplasmique induit une transformation structurelle du complexe troponine-tropomyosine facilitant la formation des ponts d'actine-myosine et permettant alors la contraction. L'effet inotrope positif du lévosimendan est différent des autres agents inotropes positifs. Le lévosimendan se lie de façon sélective à la troponine C qui est saturée en calcium. Il va ainsi prolonger le temps de contact entre l'actine et la myosine et donc augmenter le nombre de ponts entre l'actine et la myosine. Ceci conduit à une contraction myofibrillaire prolongée sans modification de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire. La liaison du lévosimendan à la troponine C est dépendante de la concentration du calcium intracellulaire. La liaison augmente pendant la systole mais reste quasiment inchangée pendant la diastole.

À côté de ses effets sensibilisateurs de Ca^{2+} , le lévosimendan induit également une vasodilatation coronaire, artérielle et veineuse périphérique par ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants des fibres musculaires. Ceci améliore aussi la contractilité myocardique par baisse de la pré-charge et de la post-charge.

Effets utiles en clinique

Le lévosimendan améliore les fonctions systolique et diastolique cardiaques sans avoir d'effet sur la fréquence et la consommation myocardique en oxygène. Ce médicament améliore aussi l'état hémodynamique des patients en situation d'insuffisance circulatoire aiguë, en augmentant le débit cardiaque et diminuant la pression artérielle pulmonaire.

Le lévosimendan produit également une vasodilatation dans de nombreux territoires vasculaires, notamment au niveau de la circulation pulmonaire, coronarienne et systémique et améliore donc la contractilité myocardique sans avoir d'effet arythmogène.

De la même manière que les inhibiteurs de la PDE-3, le lévosimendan agit en aval des récepteurs β -adrénergiques et conserve donc son efficacité en cas d'imprégnation en agents β -bloquants.

Ce médicament est considéré comme un médicament de dernier recours avant l'assistance extracorporelle et n'est indiqué que lors d'échec de sevrage à la dobutamine chez des patients encore congestifs sous diurétique. Ce médicament est disponible en France sur autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Caractéristiques pharmacocinétiques

Le lévosimendan se lie à 97–98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La liaison des métabolites du lévosimendan, l'OR-1855 et l'OR-1896, aux protéines plasmatiques est plus faible (environ 40 %).

Sa demi-vie est très courte, de l'ordre de 1 à 1,5 heure.

Le lévosimendan est entièrement métabolisé. Il est transformé par le foie en un métabolite actif, l'OR-1855, puis en OR-1896 qui a une demi-vie d'élimination de 80 à 96 heures. Ce métabolite explique donc la persistance d'un effet inotrope positif durant sept à neuf jours après l'administration du lévosimendan.

Effets indésirables

Le lévosimendan présente un bon profil de tolérance. Les principaux effets indésirables rapportés sont des céphalées, des hypotensions et de légères hypokaliémies.

Chapitre 17

Antimigraigneux

Rédacteurs : J.-M. Senard¹, A. Berreni¹ Relecteur : C. Atkinson²

¹Faculté de médecine de Toulouse, ²Faculté de médecine de Nancy

Points clés

Les médicaments antimigraigneux sont destinés soit au traitement de la crise soit au traitement de fond. Les traitements de la crise agissent en limitant la vasodilatation des artères méningées (dérivés ergotés, agonistes des récepteurs 5-HT_{1D}), l'extravasation et la réaction inflammatoire liées à la méningite aseptique (seuls certains AINS et l'aspirine ont montré leur efficacité). Leurs principaux effets indésirables sont liés aux effets vasoconstricteurs ou à l'automédication (céphalées chroniques quotidiennes). Les médicaments du traitement de fond seront réservés aux patients ayant des crises trop fréquentes imparfaitement contrôlées par les médicaments de la crise. Le mécanisme rendant compte de l'effet des médicaments du traitement de fond est inconnu. Parmi ceux-ci, les médicaments de première intention restent les β -bloquants (propranolol, métoprolol), suivis d'antagonistes des récepteurs 5-HT₂ et H₁ (pizotifène, oxétorone), de l'amitryptiline, de la flunarizine et des antiépileptiques (topiramate et acide valproïque).

Rappels physiopathologiques

Cette maladie fréquente (12 % de la population française) se définit comme une maladie chronique caractérisée par la répétition de crises paroxystiques handicapantes. Il en existe de nombreuses formes dont les plus fréquentes sont la migraine sans aura et la migraine avec aura. Malgré de nombreux progrès, la physiopathologie reste imparfaitement comprise mais repose sur trois composantes.

Une hyperexcitabilité de réseaux neuronaux à la base du modèle trigémino-vasculaire de la crise migraineuse

Ce modèle (figure 17.1) comporte l'activation, spontanée ou secondaire à des facteurs provoquants, d'un centre initiateur situé dans les noyaux du raphé. Il en découle :

- l'activation antidromique du nerf trijumeau et la libération dans les vaisseaux méningés de peptides vasodilatateurs : CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*), substance P ;
- une extravasation, à l'origine d'une réaction inflammatoire (méningite aseptique), qui stimule

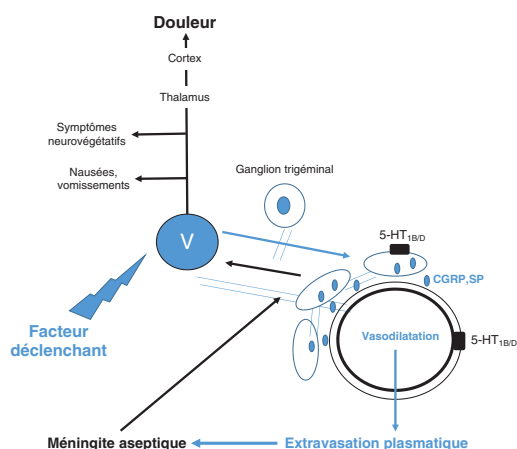


Figure 17.1. Modèle trigémino-vasculaire de la crise migraineuse.

les terminaisons nociceptives du trijumeau et donc la perception de la douleur ;

- l'apparition d'une activité électrique corticale anormale (« dépression corticale propagée ») débutant au niveau occipital et progressant vers le cortex sensitif puis moteur. Ce phénomène serait à l'origine des signes neurologiques de l'aura migraineuse. Par ailleurs, l'activation des zones responsables du vomissement explique les signes digestifs de la crise. Même si la migraine est une maladie évoluant par crises, il existe des modifications de l'excitabilité corticale, dont la signification est mal connue dans les périodes intercritiques.

Une susceptibilité génétique

Plus fréquente chez la femme, cette affection est une maladie d'origine génétique portée par les chromosomes 19, 1 et 2. Certaines formes rares (migraine hémiplégique familiale) sont associées à des mutations d'un gène (*CACNA1A*) codant un canal calcique voltage-dépendant.

L'existence de facteurs de déclenchement souvent propres à chaque migraineux

Certains sont endogènes, tels que l'anxiété ou le stress, le manque ou l'excès de sommeil, les variations du taux des hormones au cours du cycle menstruel... D'autres, extrêmement nombreux, sont environnementaux, tels que des facteurs alimentaires, toxiques, climatiques... L'analyse de ces facteurs déclenchants est difficile et il ne faut pas les confondre avec les prodromes de la crise (faim, soif, polyurie, modification de la température corporelle, troubles de la vigilance, bâillements, fatigue, troubles de l'humeur...) qui touchent 60 % des patients et traduisent un dérèglement transitoire de noyaux sérotoninergiques ou dopaminergiques situés dans l'hypothalamus et le mésencéphale.

Médicaments existants

On distingue les médicaments utilisés pour traiter la crise et les médicaments utilisés pour la prévenir (traitement de fond).

Tableau 17.1. Médicaments de la crise.

Mécanisme d'action	Classe thérapeutique	Médicaments
Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase	Antalgique et/ou anti-inflammatoires	Acide acétylsalicylique (aspirine) Kétoprofène, ibuprofène
Agonistes des récepteurs 5-HT _{1B/D}	Antimigraineux	Sumatriptan, almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan
Agonistes des récepteurs 5-HT _{1B/D} et des récepteurs α_1 -adrénergiques	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Ergotamine Dihydroergotamine (DHE)

Médicaments de la crise

Les médicaments de la crise sont présentés dans le [tableau 17.1](#).

Médicaments du traitement de fond

Les médicaments du traitement de fond sont présentés dans le [tableau 17.2](#).

Mécanismes d'action des différentes molécules

Médicaments de la crise

Antalgiques non spécifiques

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Leur utilisation repose sur une logique pharmacologique, car la migraine s'accompagne d'une inflammation de la méninge. Parmi les nombreux AINS disponibles sur le marché, seuls l'ibuprofène et le kétoprofène disposent d'une AMM pour le traitement de la crise migraineuse. L'acide acétylsalicylique, en monothérapie ou en association avec le métoclopramide, permet de traiter à la fois les céphalées et l'inconfort digestif.

Tableau 17.2. Médicaments du traitement de fond.

Mécanisme d'action	Classe thérapeutique	Médicaments
Antagonistes des récepteurs β -adrénergiques	β -bloquants	Propranolol, métoprolol
Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques et histaminergiques	Antimigraineux	Pizotifène, oxétorone
Inhibiteurs des flux calciques	Antimigraineux, antivertigineux	Flunarizine
Agonistes α_1 -adrénergiques	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Méthysergide
Inhibiteurs non spécifiques de la recapture des monoamines*	Antidépresseurs, antalgiques, antimigraineux	Amitriptyline, clomipramine
Inhibiteurs canaux sodiques, GABA-mimétiques, antiglutamates	Antiépileptiques	Topiramate, valproate de sodium

*Ces médicaments ne seront pas discutés dans ce chapitre.

Paracétamol

Bien que très souvent utilisé (sur prescription ou en automédication) en premier lieu car ayant la meilleure balance bénéfices-risques, son efficacité n'a jamais été réellement démontrée dans des essais cliniques de qualité. La consommation chronique et/ou la prise de doses élevées pendant la crise exposent au risque d'hépatotoxicité.

Opioides faibles

Il est préférable d'éviter les opioides faibles, tels que la codéine ou le tramadol, qui peuvent aggraver les troubles digestifs et augmentent le risque de céphalées chroniques quotidiennes (CCQ). Le tramadol expose au syndrome sérotoninergique en cas d'association avec un triptan.

Traitements spécifiques de la crise migraineuse : réponse à la douleur et à la vasodilatation

Triptans

Les « triptans » sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques $5\text{-HT}_{1B/1D}$ postsynaptiques exprimés par les artérioles méningées et dont la stimulation entraîne une vasoconstriction. Par ail-

leurs, leur action agoniste au niveau des récepteurs $5\text{-HT}_{1B/1D}$ présynaptiques des terminaisons trigéminées des méninges inhibe la libération des neuropeptides pro-inflammatoires et vasoactifs impliqués dans la genèse de la crise migraineuse. Certains auraient en plus un effet central sur les neurones sérotoninergiques du raphé.

Dérivés de l'ergot de seigle

Les dérivés ergotés, ou alcaloïdes de l'ergot, ont des propriétés similaires à celles des triptans sur les récepteurs sérotoninergiques $5\text{-HT}_{1B/1D}$. Par ailleurs, ils agissent aussi sur les récepteurs dopaminergiques, rendant compte de leur effet émétisant, et sur les récepteurs α_1 -adrénergiques. Ce profil pharmacologique explique leur effet vasoconstricteur prolongé des artères cérébrales, à l'origine de leur activité antimigraineuse, mais également un effet vasoconstricteur systémique, à l'origine des effets indésirables.

Médicaments du traitement de fond

Le mécanisme d'action rendant compte de l'activité antimigraineuse est inconnu, même si la plupart de ces médicaments se comportent comme des antagonistes sérotoninergiques des récepteurs 5-HT_{2B} exprimés par les cellules endothéliales des artères méningées.

β -bloquants

Les β -bloquants agissent probablement dans la migraine par leur action antagoniste des récepteurs β -adrénergiques et sérotoninergique. En France, seuls le propranolol et le métoprolol disposent d'une AMM pour le traitement de fond de la migraine.

Tricycliques

Pizotifène et oxétorone sont des dérivés tricycliques sans effet antidépresseur démontré. Ils possèdent des propriétés antisérotoninergiques, antihistaminiques et anticholinergiques, participant sans doute à l'effet antimigraineux et expliquant les effets indésirables.

Flunarizine

La flunarizine est non seulement un antagoniste sérotoninergique, mais également un antagoniste

dopaminergique, un antihistaminique H_1 et un inhibiteur des courants calciques. Elle possède une indication dans la migraine mais également dans le traitement symptomatique des vertiges.

Dérivé ergoté

Le méthysergide reste le seul dérivé ergoté disponible dans l'indication du traitement de fond de la migraine. Réputé très actif, son efficacité n'a en fait jamais été mesurée dans des essais cliniques randomisés. En pratique, en raison de son profil d'effets indésirables, le méthysergide reste un médicament de troisième intention.

Topiramate

Le mécanisme par lequel le topiramate exerce son effet prophylactique sur la migraine n'est pas connu.

Effets utiles en clinique

Médicaments de la crise

Ces médicaments agissent sur la composante céphalalgique. Si les analgésiques non opioïdes et les AINS gardent une certaine utilité, les « triptans » sont de plus en plus souvent prescrits. Quel que soit le médicament, l'efficacité semble meilleure lorsque la prise est faite en début de crise. L'automédication est fréquente (au moins 80 % des patients) et souvent insatisfaisante. Elle peut aussi conduire à un abus incontrôlé et un risque de CCQ (plus de quinze jours de céphalées par mois depuis plus de trois mois).

Antalgiques/AINS

Le statut à prescription médicale facultative ou l'utilisation de formes composées (association à un dérivé opiacé) favorisent l'automédication et le risque d'abus médicamenteux et de CCQ. Les effets indésirables, les contre-indications et les interactions médicamenteuses des AINS à visée antimigraineuse n'ont pas de particularités.

Triptans

Leur efficacité porte sur la céphalée, mais aussi sur les symptômes digestifs associés ainsi que sur la

phonophobie et la photophobie. Pris lors de l'aura migraineuse, ils n'empêchent pas la survenue de la phase céphalalgique. Par précaution, ils ne doivent pas être pris pendant l'aura, car ils risquent alors de potentialiser la vasoconstriction caractéristique de cette phase. Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de le tester sur au moins trois crises, sauf mauvaise tolérance. Un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre triptan.

À noter que le sumatriptan injectable dispose d'une indication et d'un statut de médicament d'exception dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face, à ne pas confondre avec la migraine.

Dérivés ergotés

Les dérivés ergotés ont de moins en moins de place, bien que probablement aussi efficaces que les triptans, en raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et de leur profil d'effets indésirables.

Médicaments du traitement de fond

Un traitement de fond ne doit être proposé qu'aux patients ayant des crises fréquentes (au moins trois par mois) et invalidantes (retentissement sur la qualité de vie), insuffisamment soulagées par le traitement de la crise et chez lesquels les traitements non pharmacologiques se sont révélés inefficaces. Il est à proposer également chez les patients qui abusent des traitements de crises. Ils sont prescrits pour diminuer la fréquence des crises migraineuses et seront considérés comme efficaces si la fréquence des crises diminue au moins de 50 %. En cas de mauvaise tolérance ou d'échec au bout de deux mois, un autre traitement est proposé. Un traitement de fond efficace et bien toléré est généralement poursuivi pendant six mois, puis diminué lentement avant arrêt. Le choix de la molécule repose sur le terrain, la comorbidité et la sévérité de la migraine, en considérant toujours la balance bénéfice/risque et l'existence d'une AMM.

Effets indésirables

Médicaments de la crise

Tous ces médicaments peuvent entraîner l'apparition d'une CCQ en cas de prises trop fréquentes ou d'association à des opioïdes. Ces médicaments étant des traitements symptomatiques, ils peuvent déterminer une récurrence de la crise migraineuse, d'autant plus fréquente que la demi-vie est courte, obligeant à une nouvelle prise médicamenteuse.

Les effets indésirables des triptans sont le plus souvent des effets de classe. Certains sont liés aux effets vasoconstricteurs (hypertension artérielle, spasmes des artères coronaires, angor, infarctus du myocarde, phénomènes de Raynaud, accidents vasculaires cérébraux...). Le « syndrome des triptans », disparaissant en quelques heures, associe paresthésies des extrémités, bouffées de chaleur, sédation, sensation de striction ou de pesanteur de la tête ou du cou, oppression thoracique (sans modification de l'ECG). De par une structure chimique proche de celle des sulfamides, certains triptans (almotriptan, naratriptan et sumatriptan) peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité.

Les dérivés ergotés provoquent ou accentuent les troubles digestifs associés à la crise de migraine (nausées et vomissements) de par leur action sur les récepteurs dopaminergiques de la *chemo-trigger zone*. L'effet sur les récepteurs α_1 -adrénergiques rend compte des effets indésirables par vasoconstriction : syndrome de Raynaud, hypertension artérielle (HTA), angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC). En cas d'administration trop fréquente, il existe un risque d'ergotisme chronique (hypertension artérielle, céphalées, vasoconstriction généralisée, paresthésies des extrémités).

Médicaments du traitement de fond

Les effets indésirables des β -bloquants n'ont pas de particularités ici, en dehors de l'asthénie et de la limitation à l'effort.

Le pizotifène et l'oxétorone peuvent entraîner une augmentation de l'appétit, une prise de poids

et une somnolence (effet antihistaminique). Par effet atropinique, ils peuvent provoquer sécheresse de la bouche, constipation, somnolence, vertiges, paresthésies, troubles visuels.

Le méthysergide, comme tous les dérivés ergotés, peut entraîner une fibrose rétropéritonéale avec obstruction des voies urinaires, une fibrose pleuropulmonaire ou péricardique, en cas de traitement ininterrompu de longue durée. Du fait de ses effets α -adrénergiques, il peut être responsable de signes d'ischémie (refroidissements des extrémités, angor, infarctus du myocarde, AVC). Enfin, il présente des propriétés émétisantes.

La flunarizine est imputée dans la survenue de dépression et de syndromes parkinsoniens, régressant lentement à l'arrêt du traitement en raison de sa demi-vie longue. Elle peut également entraîner une hyperprolactinémie et un syndrome aménorrhée-galactorrhée. Elle peut également entraîner une prise de poids.

Parmi les nombreux effets indésirables du topiramate, les plus fréquents sont anorexie, diminution de l'appétit et perte de poids, bradyphrénie, dépression, trouble de l'élocution, insomnie, coordination anormale, trouble de l'attention, sensation de vertige, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, léthargie, trouble de la mémoire, nystagmus, paresthésie, somnolence, tremblement, diplopie, vision trouble, diarrhée, nausée, fatigue, irritabilité.

Caractéristiques pharmacocinétiques et galéniques utiles en clinique

Médicaments de la crise

Ne sont discutées ici que les caractéristiques cinétiques et les particularités galéniques des triptans et des dérivés ergotés. Si la voie orale reste le mode d'administration le plus utilisé et le plus aisé, il existe de nombreuses formes galéniques pour une prescription adaptée.

Triptans (tableau 17.3)

Le zolmitriptan, le naratriptan, l'élétriptan, l'almotriptan et le frovatriptan ont des propriétés

Tableau 17.3. Caractéristiques pharmacocinétiques des antimigraineux.

Triptan	Demi-vie	Biodisponibilité	Métabolisme	Élimination
Sumatriptan	2 h	14 %	MAO-A	Métabolites inactifs, éliminés dans les urines
Almotriptan	3,5 h	70 %	MAO-A CYP3A4 et 2D6	Urines (75 %) et fèces (25 %)
Zolmitriptan	3 h	40 %	CYP1A2 puis MAO-A	Urines
Frovatriptan	26 h	22–30 %	CYP1A2	Fèces (2/3) et urines (1/3)
Élétriptan	4 h	50 %	CYP3A4 Attention : IM +++	Urines et fèces
Naratriptan	6 h	70 %	Pour moitié : diverses enzymes du CYP	50 % sous forme inchangée dans les urines
Rizatriptan	3 h	40 %	MAO-A	Urines

similaires à celles du sumatriptan, mais une meilleure biodisponibilité par voie orale. En cas de vomissement précoce, une forme non orale est à préférer : auto-injection sous-cutanée de sumatriptan (non remboursé dans cette indication), spray nasal de sumatriptan ou de zolmitriptan. La présentation sous forme de spray permet un passage direct du sumatriptan dans la circulation sanguine, ce qui constitue un avantage en cas de vomissements. Les formes orodispersibles ne donnent pas lieu à un passage sublingual du principe actif, l'absorption restant digestive : ces présentations s'avèrent intéressantes lorsqu'une boisson n'est pas disponible ou pour éviter les nausées et les vomissements pouvant accompagner la prise du médicament avec du liquide ; toutefois, l'apparition de l'effet thérapeutique peut être retardée chez certains patients en raison de l'absorption plus lente du triptan sous forme orodispersible comparativement à un comprimé.

Une demi-vie courte explique une action certes rapide, mais sur une période brève : elle offre une marge de sécurité autorisant plusieurs prises sur une journée. Par contre, une demi-vie prolongée constituerait un avantage relatif en limitant le risque de récurrence des crises.

Dérivés ergotés

Le tartrate d'ergotamine est associé à la caféine (Gynergène Caféiné®), ce qui augmente l'absorption intestinale de l'ergotamine et sa biodisponibilité. La

faible biodisponibilité de la dihydroergotamine est compensée par des formes galéniques parentérales (per-nasales ou injectables). La longue demi-vie des dérivés ergotés antimigraineux participe au risque d'ergotisme chronique. Le métabolisme dépendant du CYP3A4 explique quant à lui le risque d'ergotisme aigu lors d'association avec un médicament inhibiteur de cet enzyme.

Médicaments du traitement de fond

Flunarizine

Sa demi-vie est de 5 à 15 heures chez la majorité des patients, mais peut être très longue chez certains, jusqu'à 30 jours, du fait d'une redistribution du produit à partir d'autres tissus. Ceci peut rendre compte de l'action thérapeutique retardée. De même, en cas d'effet indésirable, la régression à l'arrêt du traitement peut prendre plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Méthysergide

Sa biodisponibilité est faible (13 %) et sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure. Le principal métabolite actif est le méthylergométrine, dont la demi-vie d'élimination est plus longue (3 à 4 heures). Environ 56 % du produit sont excrétés dans les urines sous forme métabolisée ou inchangée. La voie biliaire participe également à l'excrétion du composé.

Pizotifène

Sa biodisponibilité est d'environ 78 %. L'élimination (pizotifène et métabolites) se fait par voies biliaire et surtout rénale.

Oxétorone

Sa biodisponibilité est d'environ 10 % et sa demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures. L'élimination se fait pour moitié par voie rénale et par voie intestinale.

Topiramate

Sa clairance est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère ($Cl_{cr} \leq 70$ ml/min). Chez ces patients, la moitié de la dose normale d'initiation et d'entretien est recommandée. La clairance plasmatique du topiramate est diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et, en conséquence, le topiramate doit donc être administré avec précaution chez l'insuffisant hépatique.

Contre-indications

Médicaments de la crise

Ne sont discutées ici que les contre-indications des triptans et des dérivés ergotés.

En raison de leurs effets vasoconstricteurs, ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, de maladie de Raynaud, d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, d'HTA non contrôlée. Ils sont à éviter en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White ou de troubles du rythme liés à une voie de conduction accessoire.

Les triptans sont en général contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique et, pour certains (naratriptan), chez l'insuffisant rénal. Il ne faut pas les utiliser dans la migraine hémiplegique ou en association aux IMAO (cf. *supra*, Caractéristiques pharmacocinétiques). Les dérivés ergotés sont contre-indiqués en association aux inhibiteurs du CYP3A4 et aux triptans. En pratique, un délai de 24 heures doit être respecté entre l'arrêt de l'administration d'un

dérivé de l'ergot et l'administration d'un triptan. Un délai de 6 heures (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) à 24 heures (élétriptan, frovatriptan, naratriptan) doit être ménagé entre l'administration d'un triptan et celle d'un dérivé de l'ergot.

Médicaments du traitement de fond

Les contre-indications des β -bloquants n'ont pas de particularité en dehors de celles liées aux interactions médicamenteuses.

Le pizotifène, en raison de ses propriétés atropiniques, est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé ou d'adénome prostatique (risque de rétention urinaire). Ce médicament ne doit pas être prescrit chez l'enfant de moins de douze ans.

La flunarizine est contre-indiquée en cas de maladie de Parkinson, d'antécédent de symptômes extrapyramidaux ou de dépression.

Le méthysergide est contre-indiqué chez la femme enceinte, dans les formes rares de migraine pouvant comporter une ischémie cérébrale (migraine hémiplegique ou basilaire), en cas d'HTA mal contrôlée, de valvulopathie, d'insuffisance coronarienne, d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. Il est également à proscrire en cas d'antécédents de fibrose d'origine médicamenteuse (cures d'une durée inférieure à six mois séparées par un arrêt obligatoire de trois à quatre semaines). L'association avec les triptans est contre-indiquée.

Le topiramate est contre-indiqué chez la femme enceinte (contraception obligatoire car tératogène et risque de fente labiale, division palatine, hypospadias...).

Interactions médicamenteuses

Médicaments de la crise

Seules sont discutées ici les interactions des triptans (tableau 17.4) et des dérivés ergotés (tableau 17.5).

Tableau 17.4. Interactions médicamenteuses des triptans.

Médicament interagissant	Mécanisme de l'interaction	Conséquence	Conduite à tenir
IMAO	Augmentation des concentrations plasmatiques des triptans	HTA, ischémie coronarienne, cérébrale, etc. Syndrome sérotoninergique	Patient traité par IMAO : ne pas utiliser de triptan Patient traité par triptan : remplacer l'IMAO
Inhibiteurs CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques d'élétriptan	HTA, ischémie coronarienne, cérébrale... Syndrome sérotoninergique	Remplacer l'élétriptan par un autre triptan non métabolisé par le CYP3A4
Inhibiteurs CYP1A2	Augmentation des concentrations plasmatiques (frovatriptan, zolmitriptan)	HTA, ischémie coronarienne, cérébrale... Syndrome sérotoninergique	Remplacer par un autre triptan non métabolisé par le CYP1A2
β-bloquants (propranolol)	Rizatriptan : augmentation des concentrations plasmatiques	Augmentation des effets	En cas de co-prescription, diminuer la dose de rizatriptan à 5 mg au lieu de 10 mg
Médicaments sérotoninergiques	Addition d'effets indésirables	Syndrome sérotoninergique	Remplacer le triptan par un antalgique Si association obligatoire, informer le patient des signes du syndrome sérotoninergique
Médicaments vasoconstricteurs	Addition d'effets indésirables	Spasme vasculaire et HTA	Association contre-indiquée
Médicaments augmentant la tension artérielle	Addition d'effets indésirables	HTA	Surveillance tensionnelle
Médicaments augmentant la rétention hydrosodée	Addition d'effets indésirables	HTA	Surveillance clinique
Médicaments abaissant le seuil de convulsion	Addition d'effets indésirables	Convulsions	Balance bénéfices-risques

Tableau 17.5. Interactions médicamenteuses des dérivés ergotés.

Inhibiteurs CYP3A4	Accumulation du dérivé ergoté	Ergotisme aigu	Contre-indication
Triptans	Addition d'effets vasoconstricteurs	HTA, ischémie coronarienne, cérébrale...	Contre-indiqué Intervalle d'au moins 6 h entre un triptan et le dérivé ergoté
β-bloquants	Addition d'effets vasoconstricteurs	Troubles circulatoires périphériques	Administration prudente possible sous surveillance
Médicaments vasoconstricteurs	Addition d'effets vasoconstricteurs	HTA, ischémie coronarienne, cérébrale...	Association déconseillée
Quinolones	Augmentation des concentrations de caféine	Insomnie, excitation, irritabilité...	Déconseillée

Médicaments du traitement de fond

Les interactions des antimigraineux de fond entre eux n'ont pas été systématiquement étudiées. Cependant, les données disponibles indiquent peu d'interactions cliniquement perti-

nentes en dehors des anti-sérotinines avec le topiramate (en raison du risque de cumul d'effet sédatif) et du méthysergide avec les β-bloquants (effets vasoconstricteurs). De façon plus générale, les interactions de ces médicaments avec d'autres médicaments sont résumées dans le [tableau 17.6](#).

Tableau 17.6. Interactions des antimigraineux de fond.

Traitement antimigraineux	Médicament interagissant	Mécanisme	Surveillance
Antisérotoninergiques (pizotifène, oxétorone, flunarizine)	Atropiniques, sédatifs et dépresseurs du SNC, alcool	Potentialisation des effets atropiniques et/ou sédatifs	À prendre en compte
Topiramate	Metformine, pioglitazone, glibenclamide	Modification de la biodisponibilité des antidiabétiques	Surveillance accrue de l'équilibre du diabète
Méthysergide	Triptans Dérivés ergotés de la crise	Addition d'effets vasoconstricteurs	Triptans : contre-indication Ergotés de la crise : association déconseillée

Pour aller plus loin

Médicaments en cours de développement

Les avancées physiopathologiques laissent espérer des progrès thérapeutiques en termes de traitements mieux ciblés.

Toxine botulique

Cette toxine constitue une perspective intéressante dans le traitement des migraines chroniques ou dans l'état de mal migraineux. Les autorités sanitaires canadiennes et françaises étudient la possibilité d'approuver cette indication thérapeutique (approbation en 2010 par la FDA américaine).

Antagonistes des récepteurs du CGRP (peptide ayant un rôle important dans le processus inflammatoire migraineux et dans la transmission de la douleur)

Le telcagépant ou l'olcégépant, développés pour la crise migraineuse, apparaissent promet-

teurs car, contrairement aux triptans, ils ne semblent pas vasoconstricteurs et pourraient donc être utilisables chez des patients à risque cardiovasculaire.

Agonistes 5-HT_{1F}

Ils auraient une action purement « centrale » ; le lasmiditan fait l'objet d'essais cliniques pour la crise migraineuse.

Pour le traitement de fond

Antiglutamatergique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine — la migraine étant associée à un dysfonctionnement des cellules endothéliales.

Chapitre 18

Antiasthmatiques : β_2 -mimétiques

Rédacteurs : S. Legeay¹, S. Faure¹

Relecteurs : B. Muller², V. Michel², M. Molimard²

¹Faculté de pharmacie d'Angers, ²Faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux

Points clés

Les β_2 -mimétiques sont le traitement de référence de la crise d'asthme. On distingue trois classes de β_2 -mimétiques par voie inhalée :

- courte durée d'action : salbutamol, terbutaline et fénotérol ;
- longue durée d'action : formotérol et salmétérol ;
- ultra-longue durée d'action : indacatérol.

Une prodrogue de la terbutaline, le bambutérol, peut être administrée par voie orale.

Les β_2 -mimétiques induisent une bronchodilatation par déphosphorylation des chaînes légères de la myosine et hyperpolarisation de la membrane des cellules musculaires lisses bronchiques.

La répartition physiologique des récepteurs β_2 nécessite de privilégier la voie inhalée (locale) afin de limiter les effets indésirables de ces médicaments.

Les β_2 -mimétiques peuvent être utilisés sans corticoïdes inhalés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive mais doivent être systématiquement associés à des corticoïdes inhalés dans l'asthme en cas d'utilisation régulière.

Rappels physiopathologiques

L'asthme est une maladie inflammatoire et obstructive des bronches. Cette inflammation induit une hyperréactivité bronchique, qui entraîne une

obstruction bronchique et une bronchoconstriction. C'est ainsi que l'asthme se traduit cliniquement par des épisodes de toux, de dyspnée, de respiration sifflante s'accompagnant généralement d'angoisse voire d'un sentiment de panique. L'inflammation peut être provoquée par divers stimuli tels que l'exercice physique, le stress, le froid, l'infection, certains principes actifs ou par des allergènes — on parle dans ce cas d'asthme allergique. Dans l'asthme, l'obstruction bronchique est réversible et d'intensité variable. La principale complication est l'asthme aigu grave, qui peut engager le pronostic vital et nécessiter une prise en charge urgente.

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), quant à elle, est caractérisée par une obstruction permanente et progressive des bronches. Cette obstruction est généralement associée à une réponse inflammatoire causée principalement par le tabac ou d'autres polluants inhalés. L'insuffisance respiratoire chronique, la bronchite chronique et l'emphysème font également partie de la BPCO.

Parmi les médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme et de la BPCO, on retrouve les β_2 -mimétiques.

Les récepteurs adrénergiques β_2 possèdent une structure à sept hélices transmembranaires et appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G_s (RCPG).

Mécanisme d'action

Les récepteurs β_2 sont localisés sur les cellules musculaires lisses (vaisseaux sanguins, tube digestif, utérus, bronches, où ils représentent plus de 70 % des récepteurs β -adrénergiques), mais également au niveau de l'épithélium et des glandes sous-muqueuses. Leur stimulation entraîne l'activation de l'adénylate cyclase et la génération d'AMP cyclique (AMPc) au niveau intracellulaire, conduisant à l'activation de la protéine kinase de type A (PKA) et à l'ouverture des canaux potassiques calcium-dépendants de large conductance (BK_{Ca}). L'ouverture des canaux potassiques BK_{Ca} entraîne une sortie d'ions potassium, donc une hyperpolarisation de la membrane plasmique. La voie de signalisation de la PKA induit une déphosphorylation des chaînes légères de myosine, permettant une relaxation des cellules musculaires lisses. Cette déphosphorylation des chaînes légères de myosine par la PKA s'effectue, d'une part, à travers l'activation de la phosphatase des chaînes légères de myosine (MLCP) et, d'autre part, à travers une inhibition de la kinase des chaînes légères de myosine (MLCK) par diminution de la concentration cytosolique de Ca^{2+} et activation de la protéine Epac (figure 18.1). Ainsi, l'hyperpolarisation

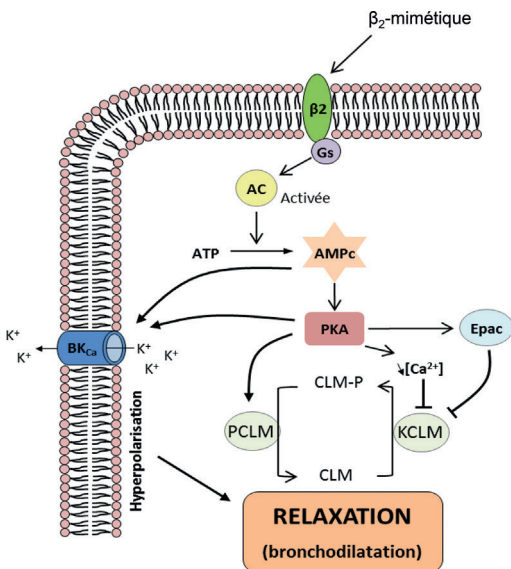


Figure 18.1. Mécanisme d'action des β_2 -mimétiques.

et la déphosphorylation des chaînes légères de myosine induisent une bronchodilatation.

Médicaments existants

Malgré le fait que la médecine chinoise utilise depuis plus de 2000 ans des alcaloïdes à activité agoniste adrénergique tels que l'éphédrine (extrait de la plante *Ephedra equisetina*) pour traiter les symptômes respiratoires, ce n'est que dans les années 1940 que l'isoprénaline, le premier agoniste β , fut mis sur le marché avec comme indication le traitement de l'asthme.

Cependant, la non-sélectivité de l'éphédrine pour les récepteurs β_2 lui confère des effets indésirables importants, notamment au niveau du système cardiaque (hypertension, tachycardie). Des agonistes sélectifs du récepteur β_2 sont alors apparus sur le marché à la fin des années 1960, comme le salbutamol et la terbutaline. Ces molécules sont encore commercialisées en France (sous les noms respectivement de Ventoline® et de Bricanyl®) pour le traitement de l'asthme et de la BPCO et sont administrées sous forme inhalée. L'effet bronchodilatateur du salbutamol et de la terbutaline ne perdure en moyenne que de 4 à 6 heures, ce qui nécessite de répéter l'administration plusieurs fois dans la journée en cas de crises répétées (tableau 18.1). Ils font donc partie de la classe des β_2 -mimétiques de courte durée d'action.

Ces molécules existent également sous forme injectable (sous-cutanée, intraveineuse pour perfusion...) car elles peuvent être indiquées dans le traitement de l'asthme aigu grave.

Tableau 18.1. Principaux β_2 -mimétiques.

β_2 -mimétique	Durée de l'effet	Voie d'administration
Salbutamol	4-6 h	Inhalée, IV, SC
Terbutaline	4-6 h	Inhalée, IV, SC, orale
Fénotérol	4-6 h	Inhalée
Formotérol	12 h	Inhalée
Salmétérol	12 h	Inhalée
Indacatérol	24 h	Inhalée
Bambutérol	24 h	Orale

Plus tard, le fénotérol, également à courte durée d'action, est apparu sur le marché sous forme inhalée et seulement en association avec un anticholinergique (Bronchodual®).

Des agonistes sélectifs du récepteur β_2 de longue durée d'action tels que le formotérol et le salmétérol ont ensuite été commercialisés en France dans le début des années 1990. Ces molécules sont indiquées dans le traitement de fond de l'asthme et le traitement de la BPCO. Elles possèdent toujours une sélectivité pour le récepteur β_2 et leur effet bronchodilatateur dure pendant environ 12 heures. Cette durée d'action permet de réduire le nombre d'administrations ainsi que de prévenir les crises survenant pendant la nuit.

Il faudra ensuite attendre les années 2010 pour voir apparaître sur le marché les « *once-a-day* », c'est-à-dire les β_2 -mimétiques d'ultra-longue durée d'action, tel que l'indacatérol, pour lesquels une seule administration quotidienne suffit pour obtenir une bronchodilatation de 24 heures.

Par ailleurs, des formes comprimé ont été envisagées, afin de permettre une administration par voie orale. En effet, l'administration par voie inhalée peut parfois être compliquée (cf. *infra*, Pharmacocinétique) et la voie orale peut constituer une alternative dans le traitement de la BPCO ainsi que dans le traitement de fond de l'asthme. Cependant, le rapport bénéfice/risque de ces formes orales est moins bon que celui des formes inhalées, car elles nécessitent d'avoir des concentrations plasmatiques plus importantes pour avoir des concentrations bronchiques suffisantes. La terbutaline a été commercialisée sous forme de comprimés à libération prolongée. Le bambutérol, un ester de terbutaline transformé en terbutaline par les estérases plasmatiques, a été commercialisé sous la forme de comprimés sous le nom Oxéol® et induit un effet bronchodilatateur durant 24 heures.

Traitement

Le choix de l'indication des différents β_2 -mimétiques s'effectue selon le grade de la maladie, pour l'asthme comme pour la BPCO.

Les β_2 -mimétiques dans le traitement de l'asthme

Le diagnostic de l'asthme est notamment réalisé en fonction de la fréquence des crises.

Traitement de fond

Cf. [tableau 18.2](#).

Traitement de la crise

La crise d'asthme est due à une bronchoconstriction aiguë et se définit par un accès paroxystique d'une durée inférieure à 24 heures, d'une dyspnée expiratoire associée à une toux sèche et à une oppression thoracique.

L'exacerbation correspond à la persistance des symptômes pendant plus de 24 heures.

Les β_2 -mimétiques de courte durée d'action sont indiqués par voie inhalée dans le traitement de la crise d'asthme ou en cas d'exacerbation à raison de 50 $\mu\text{g/kg}$ chez l'enfant de moins de

Tableau 18.2. Utilisation des β_2 -mimétiques dans le traitement de fond de l'asthme.

Stade	Symptômes	Traitement
1 Asthme intermittent	< 1 crise/semaine < 2 épisodes nocturnes/mois Fonction respiratoire normale entre les crises	Pas de traitement de fond par β_2 -mimétique
2 Asthme persistant léger	> 1 crise/semaine < 1 crise/jour > 2 épisodes nocturnes/mois Activité physique et sommeil peuvent être perturbés	Pas de traitement de fond par β_2 -mimétique
3 Asthme persistant modéré	≥ 1 crise/jour > 1 épisode nocturne/semaine Activité physique et sommeil fréquemment perturbés	β_2 -mimétique de longue durée en association avec glucocorticoïde
4 Asthme persistant sévère	Symptômes permanents ou fréquents Activité physique fortement limitée	β_2 -mimétique de longue durée en association avec glucocorticoïde

cinq ans ou de 20 kg, et de 200 à 600 µg chez l'adulte, à renouveler si nécessaire.

Dans ce cas, le traitement par β_2 -mimétique de courte durée d'action peut être associé à une corticothérapie par voie orale.

Si les symptômes ne s'améliorent pas 1 heure après le traitement, il s'agit d'une crise d'asthme aigu grave qui doit être traitée en urgence de préférence par des nébulisations voire des injections de β_2 -mimétiques de courte durée d'action en association avec des antagonistes cholinergiques (cf. chapitre 19), des corticoïdes et une oxygénothérapie.

Cas particulier du traitement préventif de la crise d'effort

Les β_2 -mimétiques de courte durée d'action sont également indiqués 15 à 30 minutes avant un effort physique, à raison de 100 à 200 µg, afin de prévenir une éventuelle crise d'effort.

Les β_2 -mimétiques dans le traitement de la BPCO

Les β_2 -mimétiques, comme les anticholinergiques (cf. chapitre 19), constituent la base du traitement de la BPCO (tableau 18.3).

Administration des β_2 -mimétiques

La principale voie d'administration des β_2 -mimétiques est la voie inhalée. Les β_2 -mimétiques possèdent ainsi une action directe locale. Cette voie d'administration permet l'utilisation de doses faibles avec une action rapide et une limitation des effets indésirables. Les principes actifs en solution ou suspensions sont inhalés généralement à l'aide d'un flacon doseur pressurisé.

Cette forme pharmaceutique nécessite une bonne coordination main-poumon, c'est-à-dire une bonne synchronisation entre la pression à exercer sur le flacon (qui déclenche la délivrance du médicament) et l'inspiration (nécessaire pour faire parvenir la dose jusqu'aux bronches). Ce mode d'administration peut poser quelques difficultés pour les enfants et pour les personnes âgées.

Tableau 18.3. Utilisation des β_2 -mimétiques dans le traitement de fond de la BPCO.

Stade	Symptômes	Traitement
0 Bronchite chronique simple	Toux et expectorations inconstantes Absence de dyspnée	
1 BPCO légère	Toux et expectorations au moins 3 mois dans l'année et 2 années de suite Absence de dyspnée	β_2 -mimétique de courte ou de longue durée d'action Association possible avec un anticholinergique inhalé
2 BPCO modérée	Toux et expectorations fréquentes Dyspnée d'effort inconstante	
3 BPCO sévère	Toux et expectorations quasi constantes Dyspnée d'effort	β_2 -mimétique de longue durée d'action en association avec un corticoïde inhalé si exacerbations répétées malgré le bronchodilatateur et un anticholinergique et oxygénothérapie en plus si nécessaire
4 BPCO très sévère	Dyspnée au moindre effort, voire au repos	

Ainsi, plusieurs alternatives existent, notamment des formes poudre :

- inhalateurs auto-déclenchés : l'inspiration déclenche la libération de la dose ;
- la chambre d'inhalation : réservoir dans lequel la dose est délivrée. Le patient inspire la dose dans le réservoir et une valve se ferme à l'expiration. Ce système permet l'administration de la dose dans les bronches en plusieurs respirations ;
- le nébulisateur : il permet de fabriquer une fine bruine du médicament en solution. L'inhalation se fait à travers un embout ou un masque. Le nébulisateur fonctionne à l'aide d'une pompe à pied ou d'un compresseur électrique. La nébulisation offre de nombreux avantages, notamment une administration efficace même en cas de faible débit respiratoire (dyspnée, par exemple). Elle permet également l'administration par voie

inhalée à des enfants en bas âge, à des personnes âgées ou en cas d'urgence.

Un code couleur a été déterminé pour les médicaments par voie inhalée. Ainsi, toutes les formes pharmaceutiques qui contiennent un bronchodilatateur seul sont de couleur **bleue** ou **verte**.

Pharmacocinétique

Les β_2 -mimétiques par voie inhalée

Leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont résumées dans le [tableau 18.4](#).

Les β_2 -mimétiques par voie orale

Leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont résumées dans le [tableau 18.5](#).

Du fait d'une grande distribution des récepteurs β_2 , de nombreux effets indésirables peuvent

apparaître lors de l'administration de β_2 -mimétiques, en particulier si ceux-ci atteignent la circulation générale.

En effet, les récepteurs β_2 sont présents au niveau des muscles lisses. Les β_2 -mimétiques ont donc un effet utérorelaxant et peuvent être indiqués dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré, notamment par voie orale ou injectable. Les β_2 -mimétiques présentent également la propriété de diminuer la motilité intestinale. Sur le système cardiovasculaire, les β_2 -mimétiques induisent une vasodilatation ainsi qu'une tachycardie. Ils peuvent activer des voies métaboliques telles que la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique, conduisant à une hyperglycémie. Une hypokaliémie, des céphalées, des tremblements, des crampes musculaires, des arythmies et des troubles du comportement avec nervosité, agitation, notamment chez l'enfant, ont également été rapportés.

Comme tout principe actif, des réactions allergiques peuvent apparaître, pouvant se traduire en

Tableau 18.4. Pharmacocinétique des β_2 -mimétiques par voie inhalée.

β_2 -mimétique	Délai de l'effet	Distribution	Métabolisme, excrétion
β_2 -mimétique de courte durée d'action Salbutamol, fénotérol, terbutaline	2–3 min	Concentrations plasmatiques extrêmement faibles par inhalation donc négligeables	Métabolisme hépatique (sulfoconjugués) Métabolite inactif
β_2 -mimétique de longue durée d'action Salmétérol, formotérol	15 min	Néanmoins, passage de la barrière placentaire et diffusion dans le lait maternel	Excrétion urinaire du métabolite et de la forme active
β_2 -mimétique d'ultra-longue durée d'action Indacatérol	5 min		

Tableau 18.5 Pharmacocinétique des β_2 -mimétiques par voie orale.

β_2 -mimétique	Absorption	Distribution	Métabolisme, excrétion
Terbutaline Libération immédiate	F = 15–20 % Fort effet de premier passage hépatique	Liaison aux protéines plasmatiques : 15–25 %	$t_{1/2}$ = 5–6 h Métabolisme hépatique (sulfoconjugaison) Excrétion urinaire
Terbutaline Comprimés à libération prolongée	F = 60 %	Concentration plasmatique en pseudo-plateau pendant 6 à 9 h	
Bambutérol (inactif, prodrogue)	F = 10–12 %	$t_{1/2}$ = 9–17 h Métabolisé lentement par les cholinestérases plasmatiques en terbutaline (métabolite actif) Passage de la barrière placentaire et diffusion dans le lait maternel	

clinique par un œdème, de l'urticaire, un prurit, voire un bronchospasme paradoxal.

Les données de la littérature sont suffisantes pour conclure à l'innocuité des β_2 -mimétiques chez la femme enceinte. Il est recommandé de traiter correctement l'asthme chez la femme enceinte, car le risque prédominant pour le fœtus est le sous-traitement.

Le gène *ADRB2* (*Adrenoreceptor Beta 2*) codant le récepteur β_2 est situé sur le chromosome 5. Les études pharmacogénétiques ont permis de mettre en évidence un nombre important de polymorphismes de ce gène, dont trois induisent un changement de protéine sur le récepteur : Arg16Gly, Gln27Glu et Thr164Ile, qui est plus rare. Ces mutations entraînent une différence de réponse au traitement, notamment aux β_2 -mimétiques de courte durée d'action. De plus, la fréquence des exacerbations et leur résistance aux β_2 -mimétiques pourraient être expliquées par ce polymorphisme.

L'utilisation régulière de β_2 -mimétiques dans l'asthme doit systématiquement être associée à des corticoïdes inhalés (cf. chapitre 20), car l'asthme est avant tout une maladie inflammatoire et l'inflammation bronchique est susceptible de désensibiliser les récepteurs β_2 et ainsi réduire leur effet.

Interactions médicamenteuses

En théorie, un effet antagoniste peut survenir entre les β_2 -mimétiques et les β -bloquants, notamment avec les non-cardiosélectifs (β_1 et β_2). Malgré la concentration plasmatique très faible des β_2 -mimétiques administrés par voie inhalée, il est préférable d'utiliser un β -bloquant cardiosélectif (β_1). Cependant, cette association devra être surveillée avec la plus grande prudence.

Les β_2 -mimétiques peuvent également perturber les traitements du système cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle) et une attention toute particulière doit être portée lorsque ceux-ci sont en association avec des principes actifs allongeant l'espace QT.

Le bambutérol inhibe la cholinestérase plasmatique qui dégrade la succinylcholine ; c'est pourquoi il conviendra d'interrompre le traitement par le bambutérol 24 heures avant.

Chapitre 19

Antiasthmatiques : anticholinergiques inhalés

Rédacteurs : S. Legeay¹, S. Faure¹ Relecteurs : B. Muller², V. Michel², M. Molimard²

¹Faculté de pharmacie d'Angers, ²Faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux

Points clés

Les anticholinergiques bronchodilatateurs sont des antagonistes des récepteurs muscariniques. Le récepteur muscarinique M3 est responsable de l'effet bronchodilatateur de ces médicaments.

Les molécules actuellement sur le marché sont : l'ipratropium (courte durée d'action), le tiotropium et le glycopyrronium (longue durée d'action).

La répartition physiologique des récepteurs muscariniques nécessite de privilégier la voie inhalée (locale) afin de limiter les effets indésirables de ces médicaments, notamment aux niveaux cardiovasculaire, oculaire, neurologique et des glandes sécrétrices.

De nombreuses interactions médicamenteuses peuvent survenir lors de co-administration avec d'autres médicaments à activité anticholinergique, tels que les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antihistaminiques et les antiparkinsoniens.

Rappels physiopathologiques

Le système cholinergique parasympathique maintient le tonus bronchique de base. Ainsi, il peut être exploité dans le traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Il existe deux types de récepteurs cholinergiques : nicotiniques (N) et muscariniques (M). Au niveau pulmonaire, les récepteurs muscariniques

sont essentiellement retrouvés au niveau des muscles lisses. Ces récepteurs sont également localisés dans les yeux, les vaisseaux, le cœur et les glandes salivaires et lacrymales.

Cinq sous-types de récepteurs muscariniques ont été identifiés (M1 à M5). Ils appartiennent tous à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Les récepteurs M1, M3 et M5 sont couplés à une protéine G_q qui active la phospholipase C (PLC). Cette dernière va cliver le phosphatidylinositol-biphosphate (PIP_2) en inositol-triphosphate (IP_3) et en diacylglycérol (DAG). L' IP_3 présente la propriété d'induire un relargage du calcium du réticulum endoplasmique (RE) dans le cytosol après liaison à son récepteur (IP_3R). Le DAG provoque l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, conduisant à une entrée de calcium du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire. Cette augmentation de la concentration calcique intracytosolique induit une activation de la cellule. Les récepteurs M2 et M4, quant à eux, sont couplés à une protéine G_i qui va inactiver l'adénylate cyclase, entraînant ainsi une diminution du taux d'AMPc, favorisant l'état inactif de la protéine kinase de type A (PKA) (cf. [chapitre 18](#)) ([figure 19.1](#)).

Les récepteurs M1, M2 et M3 sont les principaux récepteurs présents dans les poumons.

M2 et M3 sont retrouvés sur les cellules musculaires lisses des bronches, M2 étant quantitativement

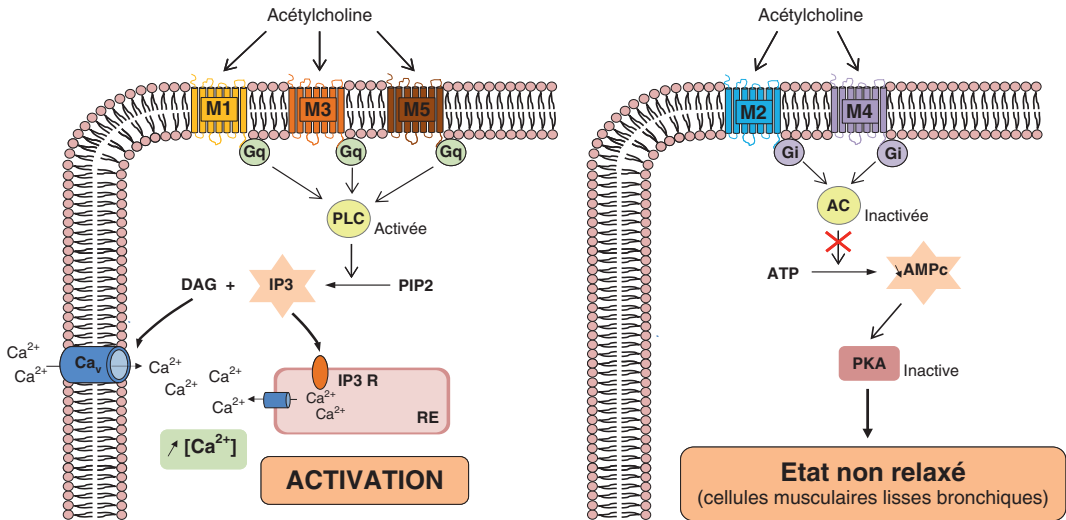


Figure 19.1. Mécanisme d'action de l'acétylcholine selon ses récepteurs muscariniques (au sein d'une cellule musculaire lisse).

majoritaire, mais son activité semble minoritaire par rapport à M3. Ainsi, l'acétylcholine, en se fixant sur le récepteur M3, entraîne une bronchoconstriction. L'activation du récepteur M2 entraîne, indirectement, une bronchoconstriction en inhibant l'adénylate cyclase, ce qui diminue la relaxation induite par l'activité agoniste β_2 .

Le récepteur M2 possède également une localisation en post-ganglionnaire des nerfs parasympathiques. Son activation limite donc la libération d'acétylcholine par rétrocontrôle négatif (figure 19.2). Ainsi, une activité antagoniste sur ce récepteur potentialise la bronchoconstriction induite par le nerf vagal.

Au niveau épithélial, les récepteurs M1 et M3 sont retrouvés. Leur activation entraîne une sécrétion de mucus (figure 19.2).

Trois principes actifs sont commercialisés en France. Ils sont administrés par voie inhalée et diffèrent par leur durée d'action (tableau 19.1). Ainsi, l'ipratropium fait partie de la famille des anticholinergiques à courte durée d'action, tandis que le tiotropium et le glycopyrronium appartiennent à la famille des anticholinergiques de longue durée d'action.

D'autres molécules sont actuellement en cours de développement.

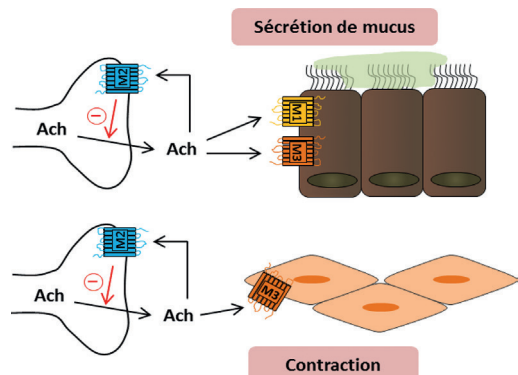


Figure 19.2. Effets de l'acétylcholine au niveau des poumons.

Tableau 19.1. Principaux anticholinergiques inhalés.

Anticholinergique	Durée de l'effet	Voie d'administration
Ipratropium	5–6 h	Inhalée
Tiotropium	> 24 h	Inhalée
Glycopyrronium	> 24 h	Inhalée

Médicaments existants

Un code couleur a été déterminé pour les médicaments par voie inhalée. Ainsi, toutes les formes pharmaceutiques qui contiennent un bronchodilatateur anticholinergique seul sont de couleur **verte** ou **orange**.

Mécanismes d'action

Les anticholinergiques, qui sont en réalité des antagonistes muscariniques, induisent donc une bronchodilatation et diminuent la sécrétion de mucus au niveau épithélial.

Les récepteurs M3 sont responsables de l'effet dilateur des cellules musculaires lisses bronchiques. Les anticholinergiques doivent donc être le plus sélectif possible sur ce récepteur pour avoir une bonne activité bronchodilatatrice. En effet, l'activité antagoniste des récepteurs M2 favoriserait la libération de l'acétylcholine par inhibition du rétrocontrôle négatif (figure 19.2).

L'ipratropium est le premier principe actif anticholinergique administré par voie inhalée introduit sur le marché pour son activité bronchodilatatrice. Antagoniste non sélectif des récepteurs M1, M2 et M3, il présente un effet bronchodilatateur et diminue la sécrétion du mucus bronchique. Parce qu'il exerce également une activité antagoniste sur les récepteurs M2, l'ipratropium peut potentialiser la bronchoconstriction induite par le nerf vagal, ce qui peut constituer un effet indésirable.

Son effet bronchodilatateur dure pendant environ 5 à 6 heures. L'ipratropium fait donc partie de la famille des anticholinergiques de courte durée d'action.

Le tiotropium et glycopyrronium, quant à eux, sont des antagonistes de longue durée du récepteur M3, puisque leur durée d'action est de plus de 24 heures, ce qui permet leur administration une seule fois par jour. La sélectivité M3/M2 est plus marquée pour le glycopyrronium (ratio 7,8) que pour le tiotropium (ratio 2,1).

Les anticholinergiques dans le traitement de l'asthme

Les anticholinergiques ont montré un effet bronchodilatateur inférieur par rapport aux β_2 -mimétiques. Les anticholinergiques de courte durée d'action ne doivent donc pas être administrés seuls en première intention lors de crises d'asthme. Leur association avec un β_2 -mimétique est cependant possible (Bronchodual®).

Tableau 19.2. Indications des anticholinergiques dans le traitement de la BPCO.

Stade	Symptômes	Traitement
0 Bronchite chronique simple	Toux et expectorations inconstantes Absence de dyspnée	
1 BPCO légère	Toux et expectorations au moins 3 mois dans l'année et 2 années de suite Absence de dyspnée	Anticholinergique de courte ou de longue durée d'action Association possible avec un β_2 -mimétique
2 BPCO modérée	Toux et expectorations fréquentes Dyspnée d'effort inconstante	
3 BPCO sévère	Toux et expectorations quasi constantes Dyspnée d'effort	Anticholinergique de courte ou de longue durée d'action en association avec un β_2 -mimétique et un corticoïde inhalé et oxygénothérapie en plus si nécessaire
4 BPCO très sévère	Dyspnée au moindre effort voire au repos	

Les anticholinergiques dans le traitement de la BPCO

Les anticholinergiques sont les médicaments de référence dans le traitement de la BPCO. Suivant la sévérité de la maladie, ils peuvent être utilisés seuls ou en association (tableau 19.2).

Pharmacocinétique

Comme tout principe actif inhalé, une fraction de la dose va atteindre les bronches tandis qu'une autre sera déglutée (tableau 19.3).

Le tiotropium et le glycopyrronium possèdent une affinité comparable à celle de l'ipratropium sur le récepteur M3. Cependant, la dissociation de M3 par ces deux molécules est plus longue (tableau 19.4). Ceci contribue à expliquer leur longue durée d'action, mais d'autres phénomènes peuvent participer.

Tableau 19.3. Principaux paramètres pharmacocinétiques des anticholinergiques inhalés.

Anticholinergique	Fraction atteignant les bronches	Biodisponibilité orale	Demi-vie
Ipratropium	10 %	2 %	3,5 h
Tiotropium	20 %	2–3 %	5–6 j
Glycopyrronium	30 %	< 5 %	2–3 h

Tableau 19.4. Affinité et temps de demi-vie de dissociation pour le récepteur M3.

Anticholinergique	Affinité M3 (pKi)	t _{1/2} dissociation M3
Ipratropium	9,58	3,2 h
Tiotropium	11,02	29,4 h
Glycopyrronium	10,3	6,1 h

Tableau 19.5. Effets indésirables des anticholinergiques.

Localisation	Effets indésirables
Système cardiaque	Tachycardie, palpitations, fibrillation auriculaire
Oculaire	Glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, vision trouble, mydriase, troubles de l'accommodation
Gastro-intestinale	Stomatite, reflux gastro-intestinal, constipation, nausées
Glandes	Sécheresse de la bouche
Voies urinaires	Dysurie, rétention urinaire
Voies respiratoires	Pharyngite, laryngite, sinusite, dysphonie, toux, bronchospasme paradoxal
Cutanée	Urticaire, prurit
Système nerveux	Céphalées, étourdissement, insomnies, dysgueusie

Après administration par voie inhalée, la concentration plasmatique en ipratropium ou en tiotropium est faible. Celle-ci correspondrait à l'absorption intestinale de la fraction déglutée. Cependant, des effets indésirables cholinergiques peuvent survenir, notamment par la présence de récepteurs muscariniques au niveau du cœur, des yeux, des muscles lisses et des glandes (tableau 19.5).

Les anticholinergiques inhalés sont susceptibles d'interagir avec les autres médicaments à activité anticholinergiques, tels que les antidépresseurs imipraminiques (amitryptiline, amoxapine, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline, trimipramine), certains antihistaminiques H₁ (alimémazine, bromphéniramine, cyproheptadine, dexchlorphéniramine, hydroxyzine, isothipendyl, mequitazine, prométhazine), certains antiparkinsoniens (bipéridène, trihexiphénidyle, tropatépine), les neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, fluphénazine), la scopolamine et la clozapine.

Chapitre 20

Antiasthmatiques : glucocorticoïdes inhalés

Rédacteurs : S. Legeay¹, S. Faure¹ Relecteurs : B. Muller², V. Michel², M. Molimard²

¹Faculté de pharmacie d'Angers, ²Faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux

Points clés

Les processus inflammatoires mis en jeu sont différents selon les deux pathologies : l'asthme (lymphocytes T CD4⁺) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (lymphocytes T CD8⁺).

Les glucocorticoïdes ont un effet anti-inflammatoire plus important sur un processus inflammatoire médié par les lymphocytes T CD4⁺ ; ils sont donc le traitement de fond de référence de l'asthme. Ils agissent en régulant les facteurs de transcription de médiateurs pro- et anti-inflammatoires par deux voies : génomique et non génomique. Leur administration par voie orale doit rester exceptionnelle et si possible de courte durée.

Les corticoïdes inhalés sont plus efficaces dans le traitement de fond de l'asthme que dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, où leur place est limitée.

Leurs effets indésirables sont essentiellement dus à un passage systémique et à leur mécanisme d'action (diminution des défenses immunitaires).

Rappels physiopathologiques

Dans l'asthme, c'est l'inflammation qui induit l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique. Cette inflammation est chronique et les cellules du système immunitaire telles que les leucocytes y jouent un rôle fondamental. En effet, ces cellules produisent, dans le cas d'un stimulus allergène par

exemple, de l'histamine, des leucotriènes et des prostaglandines qui conduisent à une bronchoconstriction, une stimulation des sécrétions bronchiques et à des lésions de l'épithélium et un remodelage de la structure bronchique. Les cellules impliquées dans le processus inflammatoire asthmatique produisent également des cytokines, des chimiokines, des facteurs de croissance et des médiateurs lipidiques qui, par leurs effets auto-crine, paracrine et chimioattractant, rendent chronique cette inflammation. Ces caractéristiques seraient orchestrées principalement par la réponse inflammatoire des lymphocytes T CD4⁺ *helper* de type 2 (Th2) (figure 20.1).

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est caractérisée par une obstruction permanente et progressive des bronches, causée par l'inhalation répétée et sur le long terme de particules ou de molécules irritantes. La principale étiologie de la BPCO est le tabac, mais d'autres substances irritantes sont mises en cause, notamment en milieu professionnel, tels que les solvants, les produits chimiques, les poussières de bois, de métaux et autres microparticules. Ces substances ont un effet irritant au niveau de la muqueuse épithéliale bronchique où ils provoquent un stress oxydant. Ce stress oxydant va induire une réaction inflammatoire impliquant, comme pour l'asthme, les cellules de l'immunité ainsi que la production de leucotriènes, de prostaglandines et de cytokines. Cependant,

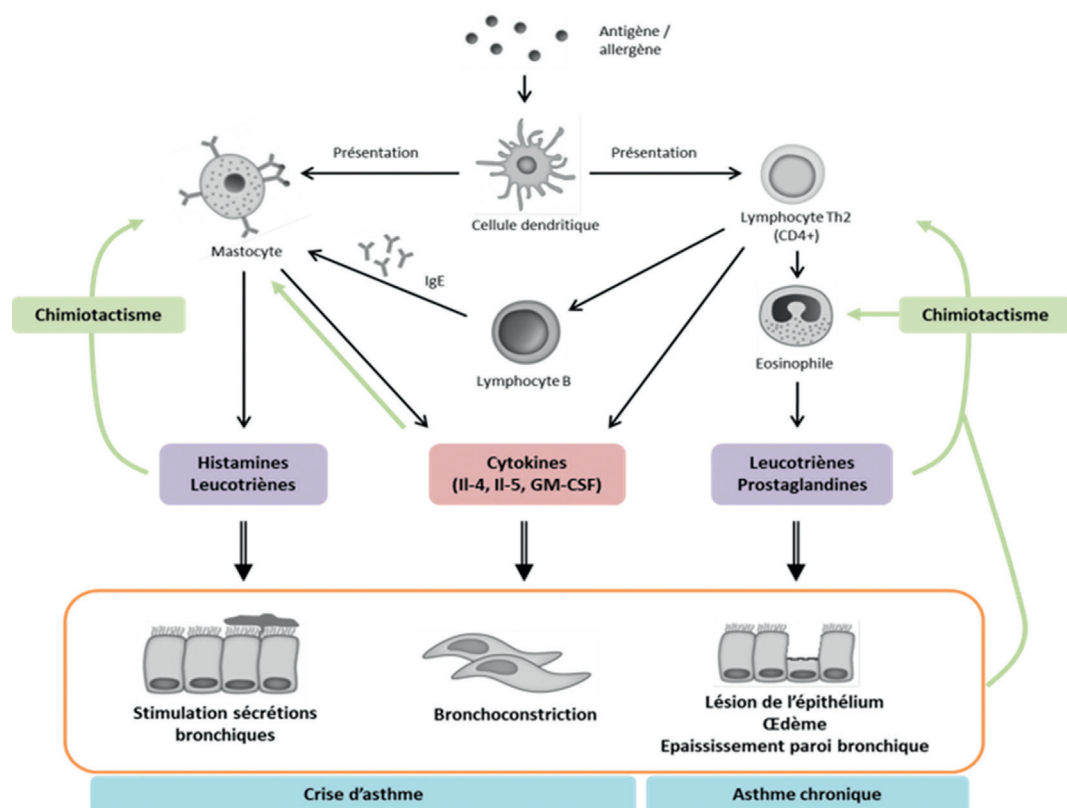


Figure 20.1. Constitution de l'inflammation dans l'asthme.

dans la BPCO, il apparaît essentiellement une infiltration bronchique de lymphocytes T CD8⁺, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles. La chronicité de cette inflammation au niveau de l'épithélium bronchique aura comme conséquences une bronchoconstriction, une stimulation des sécrétions bronchiques, des lésions de l'épithélium qui peuvent se compliquer en fibrose et entraîner une insuffisance respiratoire chronique (figure 20.2).

Médicaments existants

L'asthme et la BPCO sont des pathologies inflammatoires chroniques. Leur traitement peut être envisagé avec des anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) administrés par voie inhalée (tableau 20.1) ou orale (tableau 20.2).

Les glucocorticoïdes inhalés constituent la base du traitement de fond de l'asthme persistant et

peuvent être indiqués dans certaines conditions pour le traitement de la BPCO aux stades sévères (cf. *infra*, « Indications »).

Un code couleur a été déterminé pour les médicaments par voie inhalée. Ainsi, toutes les formes pharmaceutiques qui contiennent un glucocorticoïde seul sont de couleur **rouge** ou **brun/orange**. Lorsque le glucocorticoïde est en association avec un bronchodilatateur, les formes pharmaceutiques sont de couleur **violet**.

Mécanismes d'action

Les glucocorticoïdes peuvent interrompre de nombreuses voies de l'inflammation impliquées dans l'asthme et la BPCO, notamment la communication intercellulaire *via* les cytokines.

Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) appartient à la superfamille des récepteurs intracellulaires

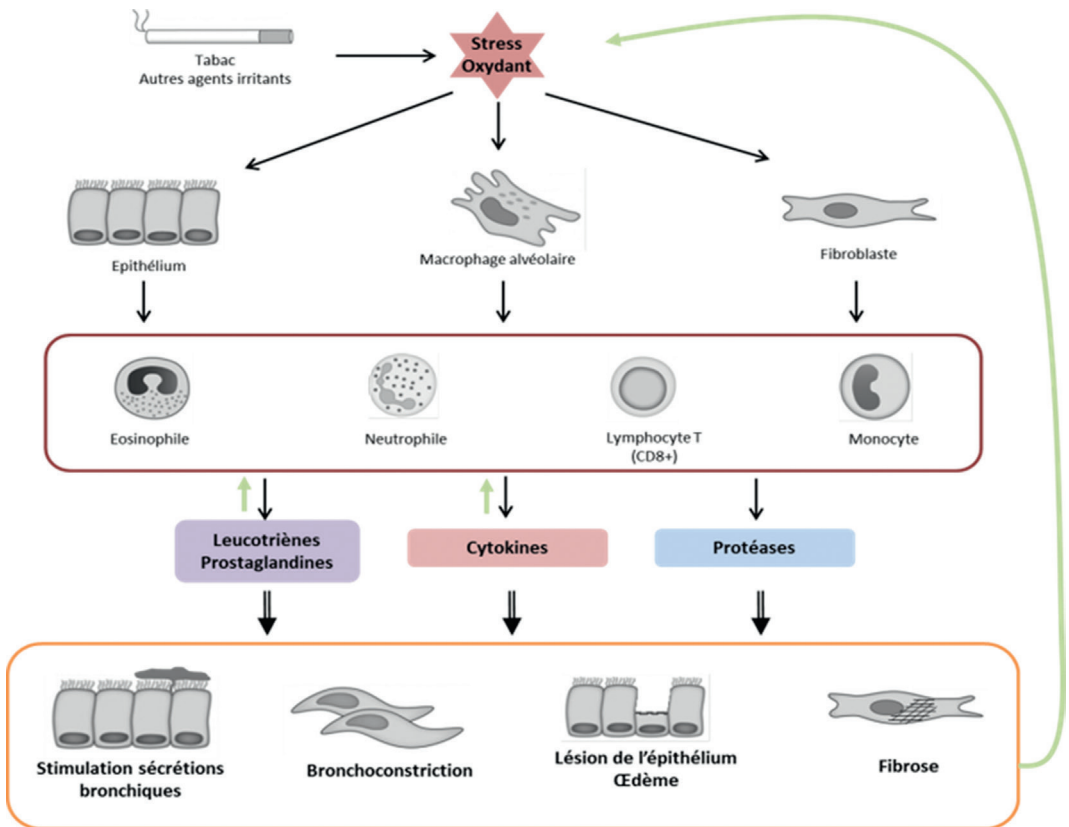


Figure 20.2. Constitution de l'inflammation dans la BPCO.

facteurs de transcription. Il est codé par un seul gène situé sur le chromosome 5. Deux isoformes du GR ont été identifiées : GR_{α} et GR_{β} , qui est une forme tronquée de GR_{α} . GR_{α} est le récepteur quantitativement majoritaire et est considéré comme le récepteur fonctionnel des glucocorticoïdes.

Lors de l'inflammation, les facteurs de transcription $NF-\kappa B$ (*Nuclear Factor kappa B*) et $AP-1$ (*Activator Protein 1*) sont activés au niveau

Tableau 20.2. Principaux glucocorticoïdes par voie orale.

Tableau 20.1. Principaux glucocorticoïdes inhalés.

Corticoïde inhalé	Forme galénique	Dosage
Béclométasone	Poudre, suspension, solution	100 à 400 µg/dose
Budésonide	Poudre, suspension	100 à 400 µg/dose
Ciclésone (prodrogue)	Solution	80 à 160 µg/dose
Fluticasone	Poudre, suspension	50 à 500 µg/dose
Mométasone	Poudre	200 à 400 µg/dose

Corticoïde voie orale	Forme galénique	Dosages
Bétaméthasone	Comprimé effervescent, dispersible	2 mg
	Solution buvable	0,05 %
Dexaméthasone	Comprimé sécable	0,5 mg
Méthylprednisolone	Comprimé sécable	4 à 16 mg
Prednisolone	Comprimé effervescent, dispersible	5 à 20 mg
	Solution buvable	1 mg/ml
Prednisone	Comprimé sécable	1 à 20 mg

cellulaire. Ces facteurs activent les voies de transcription de médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines, les facteurs de croissance, les chimiokines...

Les glucocorticoïdes, grâce à leurs propriétés lipophiles, traversent la membrane plasmique des cellules et atteignent leur récepteur GR intracellulaire.

GR, lié au glucocorticoïde, va, d'une part, interagir avec des voies de signalisation cellulaires impliquées dans la régulation de facteurs de transcription telles que la voie des MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) (voie non génomique). L'activation de la voie des MAPK présente un effet anti-inflammatoire par diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires et augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires. La voie des MAPK conduit également à la diminution de la production de protéines de la matrice, empêchant ainsi le remodelage des tissus des voies respiratoires.

D'autre part, GR lié au glucocorticoïde pourra se dimériser et migrer dans le noyau, où l'ensemble se liera à une séquence spécifique de l'ADN, le GRE (*Glucocorticoid Response Element*), et activer ou réprimer certains gènes (voie génomique) (figure 20.3). Il en résulte un effet anti-inflammatoire par répression de la transcription de

médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, facteurs de croissance, chimiokines, etc.) et des voies NF- κ B et AP-1, et par transcription de médiateurs anti-inflammatoires telles que la lipocortine 1 (ou annexine A₁) qui est inhibitrice de la PLA₂ (phospholipase A₂), enzyme à l'origine de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

De plus, les glucocorticoïdes sont capables d'augmenter la production du récepteur β_2 -adrénergique au niveau des cellules musculaires lisses des bronches.

Traitement

Les glucocorticoïdes sont, entre autres, indiqués dans le traitement de fond de l'asthme et, dans une moindre mesure, de la BPCO. Pour ces indications, la voie inhalée est privilégiée de façon à permettre un effet local et limiter les effets indésirables.

Traitement de fond de l'asthme par glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes par voie inhalée sont la base du traitement de fond de l'asthme persistant

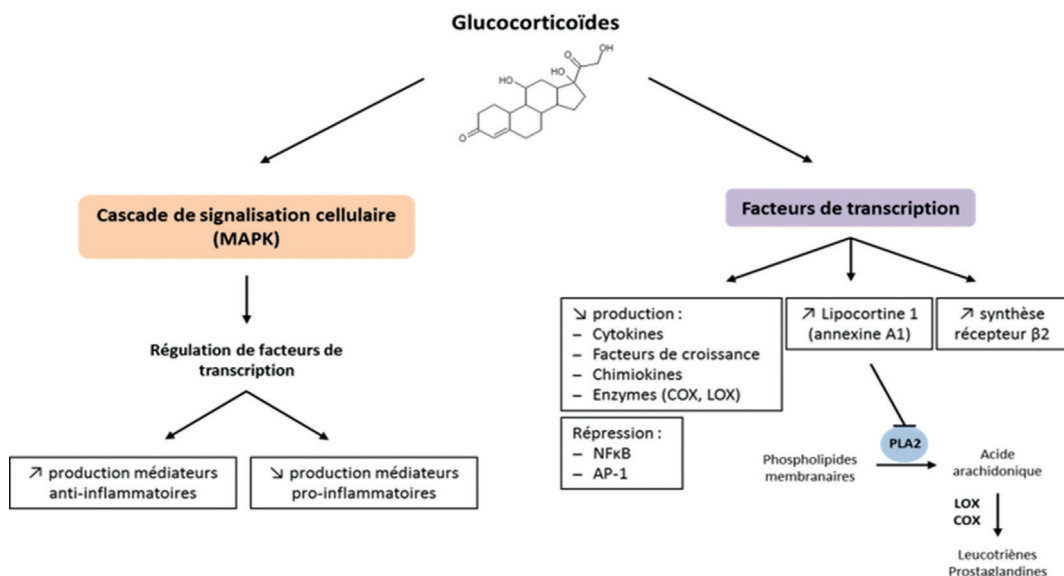


Figure 20.3. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.

MAPK, *Mitogen-Activated Protein Kinase*; COX, cyclo-oxygénase; LOX, lipo-oxygénase; NF- κ B, *Nuclear Factor kappa B*; AP-1, *Activator Protein 1*; PLA₂, phospholipase A₂.

(tableau 20.3). Leur posologie augmente avec la sévérité de l'asthme. Les glucocorticoïdes par voie orale sont utilisés de façon exceptionnelle chez l'enfant en raison des effets indésirables, à la dose la plus faible, s'il présente une résistance aux glucocorticoïdes par voie inhalée ou dans le cas d'asthme aigu grave. Chez l'adulte, une glucocorticothérapie par voie orale peut être nécessaire dans le cas d'asthme persistant sévère ou lors d'exacerbation.

Traitement de fond de la BPCO par glucocorticoïdes

Les études cliniques montrent que, contrairement à ce qui est observé dans l'asthme, les glucocorticoïdes n'ont que peu d'efficacité dans le traitement de fond de la BPCO. Aucun corticoïde inhalé n'a l'AMM dans la BPCO : ils sont seulement indiqués, en association à des β_2 -mimétiques à longue durée d'action, chez les patients qui ont

Tableau 20.3. Utilisation des glucocorticoïdes dans le traitement de fond de l'asthme.

Stade	Symptômes	Traitement
1 Asthme intermittent	< 1 crise/semaine < 2 épisodes nocturnes/mois Fonction respiratoire normale entre les crises	
2 Asthme persistant léger	> 1 crise/semaine < 1 crise/jour > 2 épisodes nocturnes/mois Activité physique et sommeil peuvent être perturbés	Glucocorticoïde inhalé à dose faible
3 Asthme persistant modéré	≥ 1 crise/jour > 1 épisode nocturne/semaine Activité physique et sommeil fréquemment perturbés	Glucocorticoïde inhalé à dose faible ou moyenne
4 Asthme persistant sévère	Symptômes permanents ou fréquents Activité physique fortement limitée	Glucocorticoïde inhalé à dose forte et, si nécessaire, par voie orale à la dose la plus faible

Tableau 20.4. Utilisation des glucocorticoïdes dans le traitement de fond de la BPCO.

Stade	Symptômes	Traitement
0 Bronchite chronique simple	Toux et expectorations inconstantes Absence de dyspnée	Pas de traitement par glucocorticoïdes
1 BPCO légère	Toux et expectorations au moins 3 mois dans l'année et 2 années de suite Absence de dyspnée	
2 BPCO modérée	Toux et expectorations fréquentes Dyspnée d'effort inconstante	
3 BPCO sévère	Toux et expectorations quasi constantes Dyspnée d'effort	Glucocorticoïde par voie inhalée si exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu, exceptionnellement par voie orale
4 BPCO très sévère	Dyspnée au moindre effort voire au repos	

une BPCO sévère avec des exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu. Si un traitement par voie orale est indiqué, il ne dépassera pas trois semaines (tableau 20.4).

Caractéristiques pharmacocinétiques

Les traitements par voie orale étant exceptionnels, seuls les paramètres pharmacocinétiques des glucocorticoïdes administrés par voie inhalée sont détaillés ici (tableau 20.5).

Afin de mieux comprendre ces paramètres, la distribution des glucocorticoïdes par voie inhalée en solution ou en suspension est représentée dans la figure 20.4.

Ainsi, après inhalation, une partie de la dose atteint les bronches et exerce un effet local, et l'autre partie est avalée et entre dans le système digestif. L'effet pharmacologique de cette partie

Tableau 20.5. Pharmacocinétique des glucocorticoïdes.

Corticoïde inhalé	Fraction atteignant les bronches	Biodisponibilité orale	Liaison PP	Demi-vie
Béclométasone	50–60 %	15 %	87 %	0,1 h
Budésonide	15–30 %	11 %	88 %	2,8 h
Ciclésone (prodrogue)	50 %	< 1 %	99 %	0,4 h
Desciclésone (métabolite actif)	–	< 1 %	99 %	4,8 h
Fluticasone	20 %	< 1 %	90 %	14,4 h
Mométasone	11 %	< 1 %	98 %	4,5 h

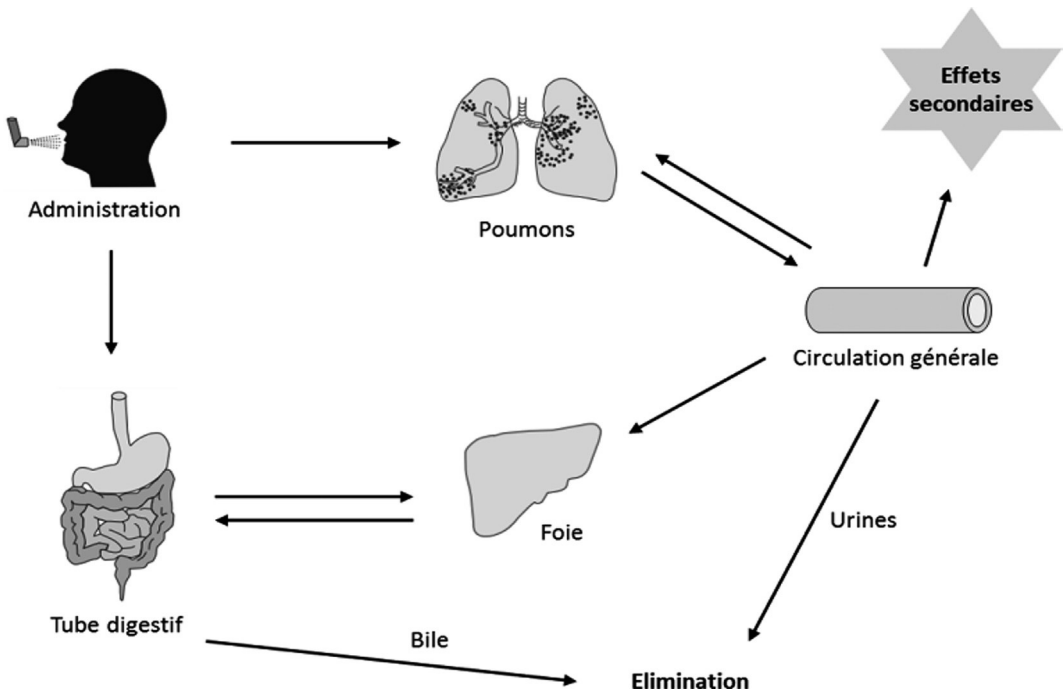


Figure 20.4. Distribution des glucocorticoïdes par voie inhalée.

est négligeable par rapport à l'effet local et peut être la cause d'effets indésirables.

Dans les deux cas, les glucocorticoïdes peuvent atteindre la circulation générale et être métabolisés au niveau hépatique.

La faible biodisponibilité orale est recherchée puisqu'elle limite le passage systémique de la fraction avalée, limitant ainsi les effets indésirables.

De plus, la lipophilie des molécules augmente leur fraction liée, c'est-à-dire le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques. Leur fraction

libre — qui est la fraction active — s'en trouve donc diminuée, ce qui tend à limiter les effets indésirables. La lipophilie augmente également le temps de rétention des molécules au niveau des poumons, favorisant ainsi leur effet au niveau local.

La durée des effets des glucocorticoïdes est difficilement appréciable, ceci étant dû à leur mécanisme d'action. En effet, les glucocorticoïdes agissent à travers l'activation et la répression de gènes cibles. Leur effet anti-inflammatoire est donc observé 12 à 24 heures après leur administration.

Le métabolisme des glucocorticoïdes est hépatique, essentiellement par les cytochromes P450 (en particulier CYP3A4) et leur élimination est effectuée sous forme inchangée dans les fèces (pour la fraction avalée ayant une faible biodisponibilité) ou dans la bile ou les urines pour les métabolites.

Le ciclénoside possède quant à lui un métabolisme particulier. En effet, cette molécule est une prodrogue qui est métabolisée par les estérases pulmonaires en des-ciclénoside qui est le métabolite actif (figure 20.5).

Cette biotransformation permet de concentrer la forme active au niveau local, de limiter les effets indésirables et d'assurer un effet anti-inflammatoire pendant une durée de 24 heures. Une seule administration par jour est donc suffisante pour maintenir un effet anti-inflammatoire.

Résistance au traitement

Une résistance au traitement par glucocorticoïdes peut apparaître chez certains sujets. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette résistance au traitement.

Tout d'abord, des facteurs génétiques peuvent être incriminés puisqu'il a été constaté une forme héréditaire de résistance dans des familles asthmatiques.

Également, le traitement au long cours par glucocorticoïdes peut, chez certains sujets, induire une diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes, une diminution de leur affinité ainsi que de leur phosphorylation, réduisant ainsi leurs fonctions.

De plus, le traitement de fond par glucocorticoïde induit une augmentation de la proportion des récepteurs GR_{β} par rapport aux GR_{α} .

Une résistance plus importante est constatée chez les sujets atteints de BPCO par rapport aux sujets asthmatiques. En effet, le stress oxydant généré lors de la BPCO diminue l'activité des glucocorticoïdes à travers une diminution de leur capacité à activer les facteurs de transcription. Ce stress oxydant favorise également la phosphorylation du GR.

Variabilité de la réponse

Les mécanismes de l'inflammation des voies respiratoires dans la BPCO diffèrent de ceux de l'asthme. En effet, dans la BPCO, la réponse inflammatoire implique essentiellement les lymphocytes T $CD8^{+}$ et les neutrophiles, tandis que dans l'asthme elle implique en majeure partie les lymphocytes T $CD4^{+}$ et les éosinophiles. Or, l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes sur les lymphocytes T $CD8^{+}$ et les neutrophiles est moins important par rapport aux lymphocytes T $CD4^{+}$ et aux éosinophiles. Ceci pourrait expliquer la meilleure efficacité des glucocorticoïdes dans le traitement de fond de l'asthme — ce qui fait d'eux le traitement de choix — par rapport à la BPCO.

De plus, la faible efficacité des glucocorticoïdes dans la BPCO pourrait être expliquée par une résistance plus importante dans cette pathologie (cf. *supra*).

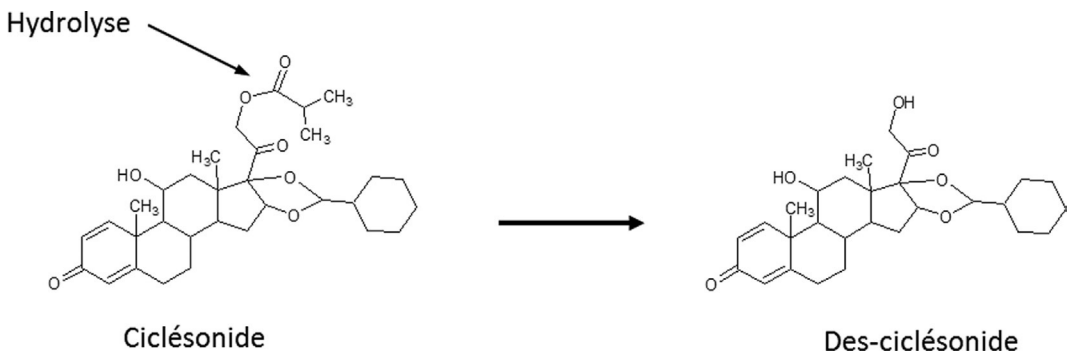


Figure 20.5. Bioactivation du ciclénoside.

Effets indésirables

Les glucocorticoïdes peuvent perturber le système hormonal en se substituant aux glucocorticoïdes physiologiques tels que le cortisol. Ils exercent donc un effet de rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysaire, diminuant ainsi la sécrétion physiologique des glucocorticoïdes, donc du cortisol. Cet effet est dénommé effet freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire (FAHH). Les traitements par voie orale doivent donc être préférentiellement de courte durée et leur arrêt doit être effectué en diminuant les doses journalières de façon progressive (tableau 20.6).

Par voie inhalée, les effets indésirables les plus fréquents sont locaux au niveau de la bouche (candidose) du fait d'un dépôt buccal important et d'une immunosuppression locale. Ces effets indésirables doivent être prévenus par un rinçage de bouche systématique après inhalation.

D'autres effets indésirables sont retrouvés (tableau 20.7).

Tableau 20.6. Doses des glucocorticoïdes inhalés susceptibles d'induire un effet freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire (FAHH).

Corticoïde inhalé	Dose induisant un effet FAHH
Béclométasone	2 000 µg/24 h
Budésonide	1 600 µg/24 h
Ciclésone (prodrogue)	> 1 260 µg/24 h*
Fluticasone	1 000 µg/24 h
Mométasone	> 1 600 µg/24 h*

*Un effet FAHH n'a pas été retrouvé pour les doses indiquées lors des études cliniques.

Tableau 20.7. Effets indésirables des glucocorticoïdes.

Étiologie	Effets indésirables
Mécanisme d'action	Diminution des chimiokines, donc du recrutement et de la mobilité des leucocytes, entraînant une diminution des défenses immunitaires, donc un risque d'infections, notamment de candidoses oropharyngées Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, œdème de Quincke, eczéma, irritations cutanées, bronchospasme paradoxal
Passage systémique	Troubles du comportement : trouble du sommeil, anxiété, dépression, agressivité Perturbations métaboliques : perturbation de la croissance chez les enfants, ostéoporose Autres : céphalées, cataracte, glaucome, syndrome de Cushing
Inhalation	Dysphonie, raucité de la voie, toux, pharyngite

Certains glucocorticoïdes, comme la fluticasone, sont principalement métabolisés par le CYP3A4. Les médicaments à activité inhibitrice enzymatique sur ce cytochrome, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir, peuvent donc diminuer le métabolisme des glucocorticoïdes et augmenter leur concentration plasmatique. Des cas de syndrome de Cushing ont d'ailleurs été rapportés.

Les glucocorticoïdes ont également un effet synergique avec les bronchodilatateurs. En effet, ils augmentent l'action des β_2 -mimétiques par leur capacité à augmenter l'expression du récepteur β_2 . De plus, ils diminuent l'activité de la cholinestérase ainsi que la libération de l'acétylcholine, ce qui favorise l'action des anticholinergiques.

Chapitre 21

Autres antiasthmatiques

Rédacteurs : S. Legeay¹, S. Faure¹ Relecteurs : B. Muller², V. Michel², M. Molimard²

¹Faculté de pharmacie d'Angers, ²Faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux

Points clés

Parmi les traitements de seconde intention pour l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive, on distingue trois médicaments :

- xanthines : bronchodilatateurs ;
- omalizumab : anti-IgE (neutralise la réaction inflammatoire d'origine allergique) ;
- montélukast : anti-leucotriènes (modulateur de l'inflammation).

Leurs indications dépendent de leur mécanisme d'action et concernent principalement le traitement additif de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive et la prévention de l'asthme d'effort. Ils ne doivent pas se substituer aux traitements de référence de ces pathologies.

Mécanismes d'action des différentes molécules

L'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont des maladies inflammatoires et obstructives des bronches. Ainsi, ces pathologies sont traitées avec des bronchodilatateurs et/ou des anti-inflammatoires. Les β_2 -mimétiques et les anticholinergiques sont les principaux médicaments bronchodilatateurs et les glucocorticoïdes sont les principaux anti-inflammatoires utilisés dans le traitement de ces deux pathologies (cf. [chapitres 18 à 20](#)).

Cependant, des variabilités de réponse à ces traitements et l'apparition de résistance nécessitent de

recourir à d'autres traitements dits de seconde intention ou traitements additifs, qui peuvent être prescrits en association des traitements de première intention.

En effet, les traitements de l'asthme ou de la BPCO sont bien souvent chroniques, voire utilisés à vie. Les médicaments additifs permettent de réduire les doses des médicaments administrés en première intention, diminuant ainsi le risque d'apparition d'effets indésirables et de résistance, et de constituer une alternative aux traitements de première intention.

On peut distinguer le cromogliclate, les xanthines, les anti-leucotriènes et les anti-IgE (immunoglobuline E). L'utilisation du cromogliclate et des xanthines a perdu de son intérêt depuis l'avènement des corticoïdes inhalés et des β_2 -mimétiques.

Médicaments existants

Parmi les xanthines, trois molécules sont actuellement sur le marché : la théophylline (chef de file), la bamiphylline et l'aminophylline. Le montélukast est le seul anti-leucotriènes commercialisé, tout comme l'omalizumab pour les anti-IgE ([tableau 21.1](#)).

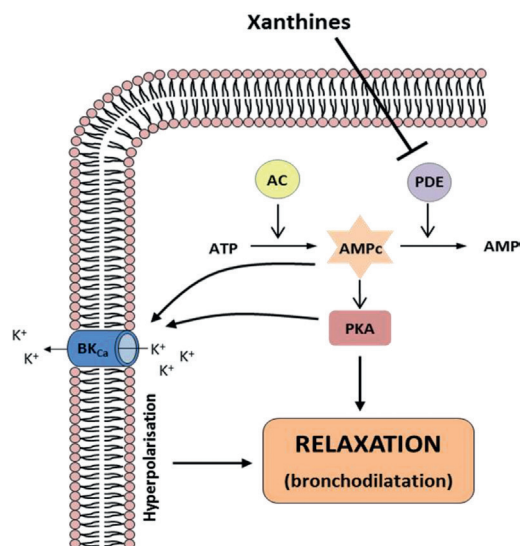
Xanthines

Les xanthines, dont la théophylline est le chef de file, ont été identifiées comme inhibiteurs non sélectifs des phosphodiésterases (PDE). Cette

Tableau 21.1. Molécules de deuxième intention utilisées dans le traitement de l'asthme et de la BPCO.

Principe actif	Classe thérapeutique	Effet	Voie d'administration
Théophylline Bamiphylline Aminophylline	Xanthines	Bronchodilatateur Anti-inflammatoire	VO (LI et LP) VO (LI et LP) IV
Montélukast	Anti-leucotriènes	Anti-inflammatoire Antiallergique	VO
Omalizumab	Anti-IgE	Antiallergique	SC

IgE, immunoglobuline E ; VO, voie orale ; IV, intraveineuse ; SC, sous-cutanée ; LI, libération immédiate ; LP, libération prolongée.

**Figure 21.1.** Mécanisme d'action des xanthines.

enzyme est responsable de la dégradation de l'AMPc en AMP. Leur inhibition entraîne une augmentation d'AMPc qui induira une activation de la protéine kinase A (cf. [chapitre 18](#)) et l'ouverture des canaux potassiques calcium-dépendants de large conductance (BK_{Ca}). Elles ont donc une activité bronchodilatatrice ([figure 21.1](#)).

Les xanthines exercent également une activité anti-inflammatoire par diminution du nombre de neutrophiles et de cytokines pro-inflammatoires, ainsi que par augmentation de cytokines anti-inflammatoires.

Anti-leucotriènes : le montélukast

Les leucotriènes proviennent de la transformation de l'acide arachidonique par la lipo-oxygénase de type 5 (LOX-5).

Deux types de récepteurs aux leucotriènes ont été identifiés : $cysLT1$ et $cysLT2$. Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G_q (RCPG_q). Une activité agoniste de ces récepteurs induit une activation de la phospholipase C (PLC), une augmentation de calcium intracellulaire menant à une activation de la cellule. Les récepteurs aux leucotriènes sont localisés sur les cellules de l'inflammation (mastocytes, éosinophiles, basophiles et macrophages) avec une forte proportion de $cysLT1$ sur les éosinophiles, les muscles lisses et l'épithélium bronchique. Ainsi, les leucotriènes entraînent une activation des cellules de l'immunité avec sécrétion de médiateurs de l'inflammation, une bronchoconstriction, une activation de l'épithélium bronchique avec hypersécrétion et fibrose.

Le montélukast est un antagoniste sélectif des récepteurs $cysLT1$. Il n'existe actuellement pas d'antagoniste de $cysLT2$.

Anti-IgE : l'omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG) reconnaissant et fixant sélectivement les IgE, réduisant ainsi leur taux circulant.

Les IgE sont sécrétées spécifiquement par les lymphocytes B lorsqu'un allergène est reconnu par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elles se fixent sur leur récepteur au niveau des cellules immunitaires (mastocytes, éosinophiles, basophiles), induisant ainsi leur activation qui se traduit par une réaction inflammatoire. Des médiateurs de la réaction inflammatoire seront donc sécrétés, tels que des prostaglandines, des leucotriènes et de l'histamine (cf. [chapitre 20](#)).

Les IgE sont donc caractéristiques de la réaction inflammatoire d'origine allergique.

L'omalizumab, par neutralisation des IgE, diminue la réaction inflammatoire d'origine allergique.

Traitement

Ces principes actifs sont indiqués dans le traitement de fond de certaines formes d'asthme ou dans la BPCO. Ils ne doivent pas se substituer aux bronchodilatateurs de courte durée indiqués dans le traitement de la crise d'asthme ou des exacerbations (tableau 21.2).

Pharmacocinétique

Les xanthines et le montélukast sont administrés par voie orale (tableau 21.3). Parmi les xanthines,

l'aminophylline a pu être administrée par voie intraveineuse, en perfusion, pour le traitement de l'asthme aigu grave. La pharmacocinétique des xanthines est très variable suivant les individus. De plus, des formes à libération prolongée existent, compliquant davantage les estimations pharmacocinétiques de cette famille.

L'omalizumab est administré en sous-cutané, à raison d'une à deux injections par mois.

Variabilité de la réponse

Le temps de demi-vie des xanthines est très variable, notamment en fonction de l'âge. En effet, il varie de 3 à 5 heures chez l'enfant, alors qu'il peut atteindre 7 à 9 heures chez l'adulte. La forme à libération prolongée permet de s'affranchir de cette variation.

De plus, le temps de demi-vie plasmatique des xanthines est augmenté chez des patients en insuffisance hépatique, obèses, fiévreux ou ayant pris de l'alcool, et est diminué chez le fumeur. Les xanthines sont principalement métabolisées par le CYP1A2. Or, il a été mis en évidence de nombreux polymorphismes de cette enzyme en fonction des origines ethniques. Une attention particulière devra donc être portée en début de traitement.

Il en est de même pour le montélukast, puisque des polymorphismes des gènes codant le CYP3A4, la LOX-5 et les récepteurs cysLT ont été identifiés. Cependant, le retentissement clinique de ces variabilités est très faible.

Tableau 21.2. Indication des différentes molécules.

Principe actif	Indication
Théophylline Bamiphylline Aminophylline	Traitement additif de l'asthme persistant et de la BPCO
Montélukast	Prévention de l'asthme d'effort Traitement additif dans le cas d'asthme léger à modéré insuffisamment contrôlé par glucocorticoïdes inhalés et bronchodilatateurs Dès 6 mois
Omalizumab	À partir de 6 ans dans le traitement de l'asthme allergique sévère dépendant aux IgE

Tableau 21.3. Principaux paramètres pharmacocinétiques.

Principe actif	Absorption	Distribution	Métabolisme	Excrétion
Xanthines (théophylline)	F = 99 %	40 % liaison PP Passage BHE	Hépatique (CYP1A2) Très variable	Urinaire 10/90 Hépatique $t_{1/2} = 6 \pm 2$ h
Montélukast	F = 64 %	99 % liaison PP Passage BHE	Hépatique (CYP3A4)	Hépatique $t_{1/2} = 3,6$ h
Omalizumab	Diffusion cutanée F absolue = 62 %	Délai de 12 à 16 semaines avant de voir un effet Élimination par processus d'élimination des IgG		

F, biodisponibilité ; PP, protéines plasmatiques ; BHE, barrière hématoencéphalique ; IgG, immunoglobuline G ; CYP, cytochrome P450 ; $t_{1/2}$, temps de demi-vie plasmatique.

Tableau 21.4. Principaux effets indésirables.

Principe actif	Effets indésirables
Xanthines	Tachycardie, arythmie, excitation, insomnie, majoration du reflux gastro-intestinal, relaxation des muscles lisses (syndrome occlusif, augmentation de la diurèse...)
Montélukast	Infection des voies aériennes supérieures, insomnie, irritabilité, anxiété, augmentation des transaminases (ALAT et ASAT), réaction allergique, rash cutané
Omalizumab	Fièvre, syndrome grippal, réaction allergique, augmentation du risque d'infection helminthique chez les personnes exposées, réactions au point d'injection (rougeur, douleur, prurit)

Contre-indications

Les xanthines sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de trente mois, chez des patients atteints de porphyrie et en association avec l'énoxacine.

À ce jour, hormis l'allergie à l'un des constituants, aucune autre contre-indication n'a été rapportée pour le montélukast et l'omalizumab.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont indiqués dans le [tableau 21.4](#).

Interactions médicamenteuses

Les xanthines et le montélukast sont métabolisés par les cytochromes P450. Ainsi, les inducteurs enzymatiques tels que le millepertuis, la phénytoïne, la rifampicine et le phénobarbital diminuent leur efficacité. Également, les inhibiteurs enzymatiques tels que l'érythromycine, la cimétidine, la ciprofloxacine et la ticlopidine réduisent leur métabolisme, augmentant ainsi leur concentration plasmatique et exposant à un risque de surdosage.

Chapitre 22

Médicaments antidiabétiques

Rédacteurs : C. Barau¹, S. Pons¹, B. Ghaleh¹ Relecteur : C. Atkinson²

¹Faculté de médecine de Créteil, ²Faculté de médecine de Nancy

Points clés

Les médicaments antidiabétiques sont :

- soit des médicaments insulinosécréteurs qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques (sulfamides hypoglycémiants, glinides, agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4) ;
- soit des médicaments visant à limiter les apports en glucose, en diminuant sa production hépatique (metformine) ou en inhibant l'absorption intestinale des glucides (inhibiteurs des α -glucosidases).

Ces médicaments sont tous indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2, parallèlement à la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces. La metformine est le médicament de première intention en monothérapie, l'association de la metformine à un sulfamide étant la bithérapie à privilégier en cas d'échec. La survenue d'hypoglycémies avec les sulfamides hypoglycémiants et le répaglinide constitue l'effet indésirable principal à prendre en compte. L'autosurveillance glycémique peut permettre de prévenir et détecter d'éventuelles hypoglycémies chez les patients traités par ces molécules.

Rappels physiopathologiques

Régulation de la glycémie

Les principaux glucides alimentaires sont des polysaccharides (amidon), des disaccharides (lactose, sucrose, maltose) et des monosaccharides (fructose, glucose). Les monosaccharides peuvent être absorbés directement par la muqueuse de l'intestin grêle,

contrairement aux polysaccharides et aux disaccharides, qui sont des glucides plus complexes. Dans l'intestin grêle, les α -glucosidases, enzymes situées sur la bordure en brosse intestinale (maltase, lactase, sucrase, α -dextrinase), agissent sur ces structures complexes et les hydrolysent en monosaccharides, qui sont ensuite rapidement absorbés. Le produit majoritaire de la digestion des glucides est le glucose, principal sucre circulant. En plus de ce qui est apporté par l'alimentation, une partie du glucose présent dans la circulation peut provenir de la dégradation du glycogène stocké dans le foie ou le muscle squelettique (glycogénolyse). Le foie est également capable de produire du glucose à partir de différents précurseurs par néoglucogenèse. La concentration plasmatique physiologique de glucose à jeun dans le sang veineux périphérique est de 3,9 à 6,1 mmol/l. Le glucose présent en excès dans la circulation peut être capté soit par le foie soit par les tissus périphériques (muscle squelettique et tissu adipeux) pour être converti en glycogène et ainsi stocké (glycogénogenèse).

Une fois dans la circulation générale, le glucose pénètre dans les cellules β du pancréas *via* les transporteurs GLUT et stimule la sécrétion d'insuline. Dans ces cellules, le glucose est phosphorylé par la glucokinase, puis métabolisé en pyruvate dans le cytoplasme, ce qui aboutit à la production d'ATP par phosphorylation oxydative dans la mitochondrie. L'ATP formé est libéré dans le cytoplasme où il ferme les canaux potassiques ATP-dépendants, entraînant une dépolarisation membranaire des cellules β et l'ouverture des canaux calciques

voltage-dépendants. L'influx de calcium extracellulaire dans la cellule déclenche alors l'exocytose des granules sécrétoires renfermant de l'insuline. L'insuline libérée dans la circulation générale inhibe la production hépatique de glucose et la glycogénolyse. Elle stimule également l'utilisation du glucose par les tissus périphériques. La sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques peut aussi être stimulée, de façon dépendante de la glycémie, par une hormone, le *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1 ou incrétine). Le GLP-1 est sécrété par les cellules de la paroi de l'intestin grêle lors de la prise d'un repas et est inactivé par les dipeptidyl-peptidases-4 (DPP-4) (figure 22.1).

Diabète de type 2

Le diabète de type 2 résulte à la fois d'anomalies de la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques et d'une résistance périphérique des tissus à l'action de l'insuline, aboutissant à une hyperglycémie. Important facteur de risque cardiovasculaire, le diabète augmente le risque d'insuffisance coronaire et d'ischémie myocardique ainsi que d'accidents vasculaires cérébraux. Il apparaît que le maintien de l'équilibre glycémique permet de prévenir ou de ralentir la survenue des complications vasculaires. L'approche thérapeutique pour maintenir le contrôle glycémique consiste à stimuler la sécrétion d'insuline, favoriser l'utilisation périphérique du glucose, diminuer sa production hépatique ou réduire l'absorption intestinale des glucides.

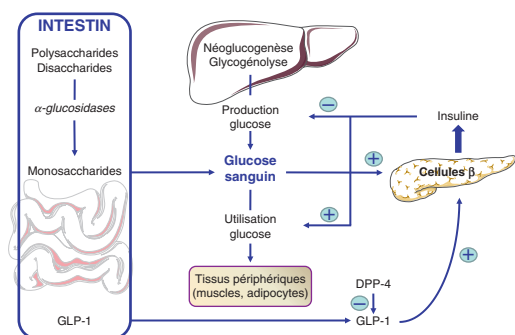


Figure 22.1. Régulation de la glycémie.
GLP-1, *Glucagon-Like Peptide 1* ;
DPP-4, *Dipeptyl-Peptidase 4*.

Principales molécules

Les médicaments antidiabétiques se divisent en trois catégories : les biguanides, les médicaments qui augmentent la sécrétion d'insuline (insulino-sécréteurs) et les inhibiteurs des α -glucosidases. La classe des biguanides ne comporte qu'un seul représentant, la metformine. Deux inhibiteurs des α -glucosidases sont actuellement disponibles, l'acarbose et le miglitol. Enfin, plusieurs familles de médicaments entraînent une augmentation de la sécrétion d'insuline : les sulfamides hypoglycémiants (sulfonylurées), les insulinosécréteurs non sulfamidés (glinides), les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs de DPP-4 (gliptines).

Mécanisme d'action

Comme l'illustre la figure 22.2, les molécules antidiabétiques interfèrent avec les voies de régulation de la glycémie.

Biguanides

La metformine, seule molécule représentante de la classe des biguanides, a une action anti-hyperglycémiant. Elle augmente l'activité de l'AMPK (*AMP-dependent Protein Kinase*), une enzyme clef de la régulation du métabolisme énergétique. L'activation de l'AMPK entraîne, d'une part, une diminution de la production hépatique de glucose par l'inhibition de la néoglucogenèse et, d'autre part, la capture et l'utilisation périphérique du glucose par les muscles squelettiques. En revanche, la metformine n'augmente pas la sécrétion d'insuline et n'entraîne donc pas d'hypoglycémie.

Sulfamides hypoglycémiants (sulfonylurées)

Les sulfamides hypoglycémiants stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques en les sensibilisant à l'action du glucose. Ils se fixent sur la protéine SUR (*Sulfonylurea Receptor*) des canaux

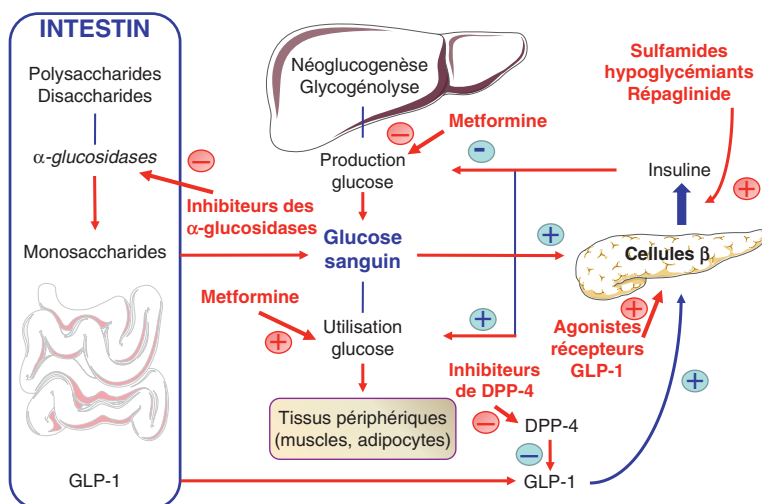


Figure 22.2. Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques.
GLP-1, Glucagon-Like Peptide 1; DPP-4, Dipeptyl-Peptidase 4.

potassiques ATP-dépendants et induisent leur fermeture. Celle-ci est responsable d'une dépolarisation des cellules β , engendrant la sécrétion d'insuline.

Insulinosécréteurs non sulfamidés (glinides)

Le répaglinide est la seule molécule commercialisée de cette classe. Il n'appartient pas à la famille des sulfamides mais il se fixe également sur la protéine SUR, sur un site distinct de celui des sulfamides. Il entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules β . La dépolarisation cellulaire qui en résulte est à l'origine de la sécrétion d'insuline.

Agonistes des récepteurs du GLP-1

Ces médicaments sont des peptides synthétiques dont la séquence en acides aminés est proche de celle du GLP-1. Deux molécules sont actuellement disponibles, l'exénatide et le liraglutide. Elles stimulent la sécrétion d'insuline en activant le récepteur GLP-1 des cellules β pancréatiques d'une façon dépendante de la glycémie et présentent une stabilité accrue voire une résistance vis-à-vis de l'action des DPP-4.

Inhibiteurs de DPP-4 (gliptines)

Les gliptines sont des inhibiteurs de DPP-4, l'enzyme responsable de l'inactivation du GLP-1 largement distribuée dans l'organisme. La sitagliptine est un inhibiteur compétitif, tandis que la vildagliptine et la saxagliptine se lient à l'enzyme de manière covalente. Cette inhibition permet au GLP-1 de demeurer plus longtemps dans la circulation sanguine, ce qui entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution de l'hyperglycémie postprandiale.

Inhibiteurs des α -glucosidases

L'acarbose et le miglitol sont des inhibiteurs compétitifs des α -glucosidases intestinales. Par cette action, ils inhibent de manière sélective l'hydrolyse des glucides complexes en monosaccharides absorbables par la muqueuse intestinale. Ces médicaments entraînent donc une diminution de l'hyperglycémie postprandiale, sans augmentation de la sécrétion d'insuline. Ils n'entraînent donc pas d'hypoglycémie. Du fait de leur mécanisme d'action, l'administration est recommandée au début des repas.

Utilisation des médicaments antidiabétiques

L'objectif de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 est le maintien de l'équilibre glycémique (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée HbA1c) pour stabiliser l'évolution de la maladie et prévenir la survenue des complications de l'hyperglycémie chronique. L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable indispensable au traitement médicamenteux du contrôle glycémique et leur application doit être poursui-

vie tout au long de la prise en charge. La metformine est le médicament de première intention en monothérapie dans le traitement du diabète de type 2 non équilibré par un régime bien conduit, particulièrement chez les patients en surpoids (indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30). Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par la metformine, l'association de la metformine à un sulfamide hypoglycémiant est la bithérapie à privilégier. L'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique. Le [tableau 22.1](#) présente les molécules disponibles pour le traitement du diabète de type 2 et les associations possibles.

Tableau 22.1. Médicaments antidiabétiques et associations.

Médicaments			Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie
1 ^{re} intention	Biguanides	Metformine	Metformine seule	Metformine + sulfamides	Metformine + sulfamides + autres antidiabétiques
				Metformine + autres antidiabétiques (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides)	
				Metformine + insuline (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides)	Metformine + sulfamides + insuline
2 ^e intention	Sulfamides	Glibenclamide	Sulfamide seul en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine	Sulfamide + autres antidiabétiques *	
		Gliclazide			
		Glimépiride			
		Glipizide			
3 ^e intention	Autres antidiabétiques	<i>Glinides</i> : Répaglinide	Autres antidiabétiques seuls en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants	Autres antidiabétiques + insuline	
		<i>Agonistes GLP-1</i> : Exénatide Liraglutide			
		<i>Inhibiteurs de DPP-4</i> : Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine			
		<i>Inhibiteurs des α-glucosidases</i> : Acarbose Miglitol			

Principales caractéristiques pharmacocinétiques

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des antidiabétiques sont résumées dans le [tableau 22.2](#).

La metformine n'est pas métabolisée et est éliminée sous forme active par voie rénale. Les sulfamides hypoglycémiants sont caractérisés par une résorption digestive rapide et complète avec une liaison aux protéines plasmatiques élevée ainsi qu'une élimination rénale. La courte demi-vie des sulfamides est à dissocier de leur durée d'action, qui peut s'étendre sur plus de 24 heures. Le métabolisme

du répaglinide implique majoritairement le CYP2C8 mais aussi le CYP3A4. La pharmacocinétique des agonistes du GLP-1 est encore peu connue, mais il est établi que l'exénatide est éliminé majoritairement par voie rénale sans métabolisme, alors que le liraglutide est dégradé par des enzymes non spécifiques. Les inhibiteurs de DPP-4 présentent une biodisponibilité élevée par voie orale, à l'exception de la linagliptine, et leur métabolisme est essentiellement hépatique. Enfin, l'acarbose, très peu résorbé, est dégradé au niveau intestinal par les enzymes bactériennes et celles de la muqueuse digestive. Contrairement à l'acarbose, le miglitol est complètement résorbé. Il n'est

Tableau 22.2. Caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments antidiabétiques.

	Absorption	Liaison aux protéines plasmatiques	Métabolisme	Élimination	Demi-vie
Biguanides					
Metformine	55 %, P-gp	< 10 %	Pas de métabolisme	Rénale	6,5 h
Sulfamides hypoglycémiants					
Glibenclamide	90 %, P-gp	> 98 %	CYP2C9, CYP3A4	Rénale et biliaire	5–7 h
Gliclazide	97 %	95 %	CYP2C9	Rénale	10 h
Glimépiride	100 %	> 99 %	CYP2C9	Rénale	5–8 h
Glipizide	80 %	> 95 %	CYP2C9, CYP2C19	Rénale	2–4 h
Glinides					
Répaglinide	63 %	> 98 %	CYP2C8, CYP3A4	Biliaire	4–6 h
Agonistes GLP-1					
Exénatide	?	?	Pas de métabolisme	Rénale	2–4 h
Liraglutide	55 %	> 98 %	DPP-4, endopeptidases	Rénale et biliaire	11–13 h
Inhibiteurs de DPP-4					
Linagliptine	30 %, P-gp	75–99 %	CYP3A4 (10 %)	Biliaire	100–140 h
Saxagliptine	75 %, P-gp	< 10 %	CYP3A4, métabolite actif	Rénale et biliaire	2–11 h
Sitagliptine	87 %, P-gp	38 %	CYP3A4, CYP2C8 (20 %)	Rénale	12 h
Vildagliptine	85 %, P-gp	< 10 %	Hydrolyse au niveau rénal	Rénale	2–4 h
Inhibiteurs des α-glucosidases					
Acarbose	1 %	15 %	Métabolisme intestinal	Rénale et biliaire	6–8 h
Miglitol	> 90 %	< 10 %	Pas de métabolisme	Rénale	2–3 h

* Pas d'association sulfamide + répaglinide, car même mécanisme d'action.

pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par voie rénale.

Sources de variabilité de la réponse

L'utilisation de l'ensemble de ces substances doit tenir compte d'un certain nombre d'interactions médicamenteuses lors d'association de médica-

ments antidiabétiques, ainsi que lors d'une co-prescription avec d'autres classes pharmacologiques ayant un impact sur leur métabolisme ou leur fixation protéique (tableau 22.3).

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec l'utilisation des antidiabétiques sont résumés dans

Tableau 22.3. Interactions médicamenteuses des médicaments antidiabétiques.

Interactions médicamenteuses	Mécanisme	Conséquence
Communes aux sulfamides, au répaglinide et à la metformine		
Corticoïdes, agonistes β_2 adrénergiques, diurétiques, danazol, chlorpromazine	Activité hyperglycémiante intrinsèque	Risque de diminution d'efficacité
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Majoration de l'effet hypoglycémiant	Risque d'hypoglycémie
Communes aux sulfamides hypoglycémiants et au répaglinide		
β -bloquants	Masquent les symptômes d'hypoglycémie	Risque d'hypoglycémie
AINS	Déplacement des sites de liaison à l'albumine	Risque d'hypoglycémie
Communes aux sulfamides hypoglycémiants et aux agonistes GLP-1		
Anticoagulants oraux	Déplacement des sites de liaison à l'albumine	Risque hémorragique accru, augmentation de l'INR
Spécifiques aux sulfamides hypoglycémiants		
Sulfamides antibactériens	Déplacement des sites de liaison à l'albumine	Risque d'hypoglycémie
Inhibiteurs enzymatiques du CYP2C9	Inhibition du métabolisme	Risque d'augmentation des concentrations
Spécifiques aux biguanides		
Produits de contraste iodés	Risque d'insuffisance rénale	Risque d'augmentation des concentrations
Spécifiques aux glinides		
Inhibiteurs enzymatiques du CYP2C8 (triméthoprim, gemfibrozil, etc.)	Inhibition du métabolisme	Risque d'augmentation des concentrations
Inducteurs enzymatiques des CYP2C8 et 3A4 (rifampicine, etc.)	Induction du métabolisme	Risque de diminution d'efficacité
Spécifiques aux agonistes GLP-1		
Lisinopril, digoxine, warfarine	Ralentissement de la vidange gastrique	Risque de diminution d'absorption en cas d'administration par voie orale
Spécifiques aux inhibiteurs de DPP-4		
Inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 (pour les gliptines métabolisées par ce CYP)	Inhibition du métabolisme	Risque d'augmentation des concentrations
Inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (pour les gliptines métabolisées par ce CYP)	Induction du métabolisme	Risque de diminution d'efficacité
Spécifiques aux inhibiteurs des α -glucosidases		
Sulfamides hypoglycémiants, metformine	Majoration de l'effet hypoglycémiant	Risque d'hypoglycémie

Tableau 22.4. Effets indésirables des médicaments antidiabétiques.

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Communs aux sulfamides et au répaglinide			
Hypoglycémie	Modérée	Peu fréquent	Dose-dépendant, éducation du patient aux risques et autosurveillance glycémique, augmentation progressive des doses
Augmentation des enzymes hépatiques, hépatites cholestatiques	Peu grave	Rare	Arrêter le traitement en cas d'apparition d'ictère cholestatique
Troubles visuels	Bénin	Peu fréquent	En début de traitement, diminution temporaire de l'acuité visuelle, dépendant de la glycémie
Communs aux agonistes GLP-1 et aux inhibiteurs de DPP-4			
Hypoglycémie, en association à un sulfamide hypoglycémiant	Modérée	Très fréquent	Diminuer la posologie du sulfamide
Spécifiques aux sulfamides			
Thrombopénie, agranulocytose	Grave	Rare	Réversible à l'arrêt du traitement
Rash cutané, prurit, urticaire	Bénin	Rare	Si persistance des effets indésirables, le traitement doit être interrompu
Spécifiques à la metformine			
Acidose lactique	Grave	Rare	Due à l'inhibition de la dégradation de l'acide lactique Principalement chez des patients en insuffisance rénale, prise en charge hospitalière en urgence
Déficit en vitamine B12	Modérée	Très rare	Diminution de l'absorption en vitamine B12 de 20 % à 30 % (malabsorption)
Troubles gastro-intestinaux	Bénin	Très fréquent	Dose-dépendant, essentiellement à l'instauration du traitement Prendre la metformine au milieu du repas
Spécifiques aux agonistes GLP-1			
Troubles gastro-intestinaux	Bénin	Très fréquent	Dose-dépendant, essentiellement en début de traitement
Spécifiques aux inhibiteurs de DPP-4			
Infections des voies respiratoires hautes	Peu graves	Fréquent	Principalement rhinopharyngite
Troubles musculo-squelettiques	Peu grave	Peu fréquent	Arthralgie, myalgies
Spécifiques aux inhibiteurs des α-glucosidases			
Flatulences, diarrhées et douleur abdominales	Bénin	Fréquent	Dépendant de la dose et du régime alimentaire, essentiellement en début de traitement

le [tableau 22.4](#). Entre autres apparaît le risque d'hypoglycémie pour certains d'entre eux ou l'acidose lactique pour la metformine.

Intoxication aiguë et surdosage

En cas de surdosage avec le répaglinide ou les sulfamides hypoglycémiant, le risque principal est

l'hypoglycémie. En cas de survenue, des mesures adaptées doivent être prises pour corriger l'hypoglycémie, comme l'absorption de glucose de préférence sous forme liquide (gel de glucose, boisson contenant du sucre). Si une hypoglycémie plus grave a entraîné une perte de conscience, le traitement de choix consiste à administrer une solution de glucose en injection intraveineuse. Avec la metformine, un surdosage important peut conduire à

une acidose lactique qui représente une situation d'urgence médicale. Le traitement le plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine est l'hémodialyse.

Contre-indications

Contre-indications communes à tous les médicaments antidiabétiques

- Grossesse et allaitement en l'absence de données chez la femme enceinte et sur le passage dans le lait maternel.
- Diabète de type 1, coma diabétique, acidocétose.

Contre-indications spécifiques

- Insuffisance rénale sévère pour la metformine, les inhibiteurs des α -glucosidases et les sulfamides hypoglycémiants.
- Affections entraînant une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde...), insuffisance hépatique sévère et alcoolisme pour la metformine.
- Insuffisance hépatique sévère pour le répaglinide et les sulfamides hypoglycémiants.
- Maladie chronique associant des troubles de la digestion et maladies inflammatoires chroniques intestinales pour les inhibiteurs des α -glucosidases.

Surveillance des effets

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est le meilleur indice de surveillance du diabète et de l'efficacité des traitements antidiabétiques. Elle permet de juger de l'équilibre glycémique au cours des 120 jours précédant le dosage sanguin. Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, le dosage doit être réalisé quatre fois par an et une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %. Lors de l'introduction d'un médicament susceptible d'induire des hypoglycémies, il est important d'apprendre au patient à prévenir, identifier et prendre en charge une hypoglycémie. Même si l'autosurveillance glycémique est plutôt recommandée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline afin d'adapter les doses et de prévenir les hypoglycémies, elle peut être utile chez des patients traités par les sulfamides hypoglycémiants ou les glinides. L'autosurveillance glycémique peut permettre chez ces patients de prévenir et de détecter d'éventuelles hypoglycémies. La réalisation systématique de l'autosurveillance glycémique chez des patients traités par des antidiabétiques ne provoquant pas d'hypoglycémies n'est pas recommandée.

Chapitre 23

Médicaments hypolipémiants

Rédacteurs : C. Barau¹, S. Pons¹, B. Ghaleh¹ Relecteur : F. Gueyffier²

¹Faculté de médecine de Créteil, ²Faculté de médecine de Lyon-Est

Points clés

Les médicaments hypolipémiants agissent à plusieurs niveaux du transport et du métabolisme des lipides. Les molécules les plus utilisées sont les statines, qui ont une action hypocholestérolémiante en inhibant la synthèse hépatique du cholestérol, et les fibrates, qui ont une action double, hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante, dépendante de l'activation du récepteur nucléaire PPAR α . Ces médicaments sont tous indiqués dans la prise en charge des dyslipidémies, certains étant utilisés également en prévention primaire et secondaire cardiovasculaire.

Leurs propriétés pharmacocinétiques et leurs interactions médicamenteuses diffèrent entre eux et peuvent engendrer des situations à risque. Ceci est notamment le cas des statines, dont la plupart des représentants sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4. Ils comportent un certain nombre d'effets indésirables, communs aux différents hypolipémiants, et qui nécessitent une surveillance régulière.

Rappels physiopathologiques

Les lipides plasmatiques et leur transport

Les lipides jouant un rôle important dans l'organisme sont les acides gras, les triglycérides, les phospholipides et les stérols. Parmi les stérols, le cholestérol est le précurseur des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires et c'est aussi un constituant essentiel des membranes cellulaires.

Comme les principaux lipides de l'organisme, il ne circule pas sous forme libre mais sous forme de complexes avec les lipoprotéines (figure 23.1) qui constituent un système de transport empruntant deux voies : une voie exogène, servant au transport du cholestérol d'origine alimentaire, et une voie endogène, pour le transport du cholestérol entre les différents tissus (figure 23.2).

Voie exogène

Le cholestérol d'origine alimentaire est absorbé dans l'intestin puis est intégré aux chylomicrons, qui transportent également les triglycérides. Ces derniers sont ensuite détachés des chylomicrons par la lipoprotéine lipase (LPL) de l'endothélium capillaire. Les résidus de chylomicrons riches en

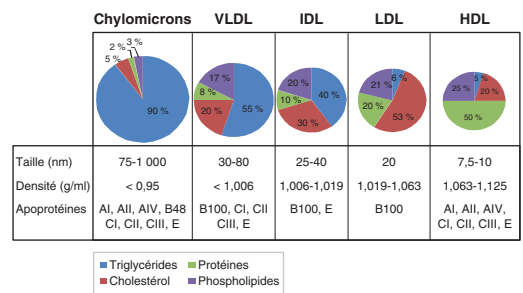


Figure 23.1. Composition des lipoprotéines.

HDL, *High Density Lipoproteins*, lipoprotéines de haute densité; IDL, *Intermediate Density Lipoproteins*, lipoprotéines de densité intermédiaire; LDL, *Low Density Lipoproteins*, lipoprotéines de faible densité; LPL, lipoprotéine lipase; VLDL, *Very Low Density Lipoproteins*, lipoprotéines de très faible densité.

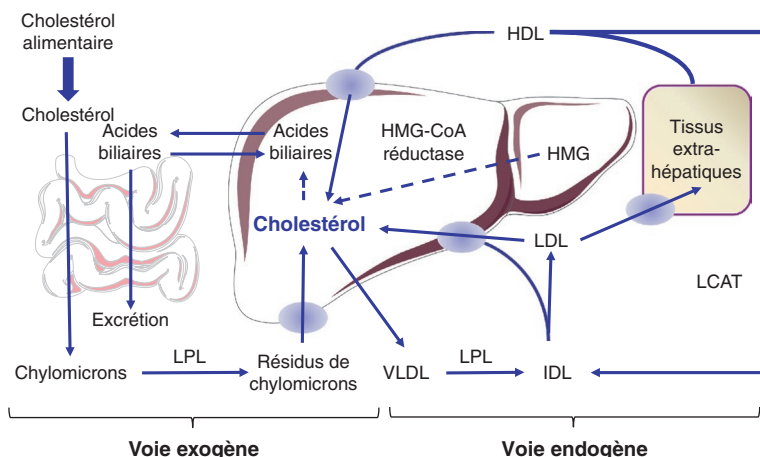


Figure 23.2. Transport et métabolisme des lipides.

HMG-CoA, hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A; LCAT, lécithine-cholestérol acyl-transférase; HDL, *High Density Lipoproteins*, lipoprotéines de haute densité; IDL, *Intermediate Density Lipoproteins*, lipoprotéines de densité intermédiaire; LDL, *Low Density Lipoproteins*, lipoprotéines de faible densité; LPL, lipoprotéine lipase; VLDL, *Very Low Density Lipoproteins*, lipoprotéines de très faible densité.

cholestérol qui en résultent apportent le cholestérol au foie par l'intermédiaire des récepteurs des résidus de chylomicrons.

Voie endogène

Le cholestérol peut également être synthétisé dans le foie à partir de molécules d'acétate. La deuxième étape de cette synthèse implique une enzyme, l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), qui catalyse la réduction de l'hydroxy-méthyl-glutarate (HMG) en acide mévalonique en présence de coenzyme A (CoA). Une partie du cholestérol hépatique formé est dégradée dans le foie en acides biliaires par la 7 α -hydroxylase, l'autre partie étant incorporée dans les VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*, lipoprotéines de très faible densité). Les VLDL sécrétées par le foie transportent des triglycérides et du cholestérol vers les tissus extra-hépatiques.

Après avoir perdu une bonne partie des triglycérides sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), les VLDL deviennent des IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*, lipoprotéines de densité intermédiaire). Ces dernières se chargent en esters de cholestérol transférés à partir des HDL (*High Density Lipoproteins*, lipopro-

téines de haute densité) sous l'action de la lécithine-cholestérol acyl-transférase (LCAT). Les IDL perdent encore plus de triglycérides et deviennent alors des LDL (*Low Density Lipoproteins*, lipoprotéines de faible densité) qui approvisionnent les tissus en cholestérol. Les LDL sont catabolisées dans les hépatocytes et d'autres cellules suite à une endocytose dépendant du récepteur aux LDL.

Les dyslipidémies

Les dyslipidémies regroupent l'ensemble des troubles du métabolisme des lipides. Une classification des dyslipidémies en six classes a été proposée par Frederickson ([tableau 23.1](#)).

Les types I, IV, V se réfèrent à des hypertriglycéridémies, les types IIb et III étant des hyperlipidémies mixtes et le type IIa correspond à une hypercholestérolémie pure.

Les dyslipidémies de type IIa, IIb et III constituent une cause majeure d'athérosclérose, qui est le lit de maladies ischémiques. En effet, les VLDL, les IDL et les LDL sont considérées comme des lipoprotéines athérogènes car elles jouent un rôle important dans l'évolution de l'athérosclérose. La

Tableau 23.1. Classification des dyslipidémies de Frederickson.

Hypercholestérolémie pure	IIa	↑ LDL
Hypertriglycéridémies	I	↑ Chylomicrons, très rare
	IV	↑ VLDL
	V	↑ Chylomicrons et VLDL, rare
Hyperlipidémies mixtes	IIb	↑ LDL et VLDL
	III	↑ IDL, très rare

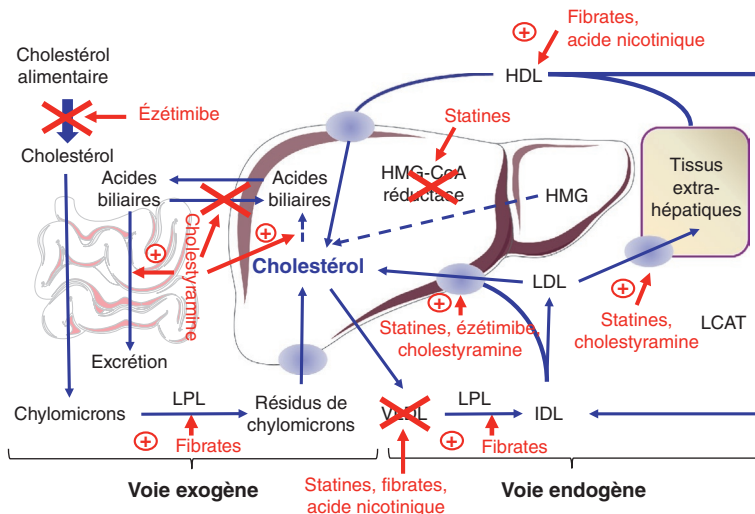
première étape de la formation d'une lésion athérosclérotique de la paroi artérielle comprend la pénétration des lipoprotéines athérogènes dans l'espace sous-endothélial, puis leur rétention dans l'intima où elles subissent des phénomènes d'oxydation au contact notamment des macrophages. Ces phénomènes s'accompagnent de l'initiation d'une réaction inflammatoire.

Par la suite, les macrophages internalisent les lipoprotéines oxydées, entraînant la formation de cellules gorgées de cholestérol, typiques de la lésion d'athérosclérose, appelées cellules spumeuses. Enfin, l'amplification du processus

inflammatoire va stimuler le développement de la lésion jusqu'à la formation d'une plaque d'athérosclérose mature. Ces plaques, de par la réduction de la lumière artérielle ou par leur rupture, sont à l'origine de maladies ischémiques chroniques ou aiguës, notamment au niveau cardiaque.

Mécanisme d'action des différentes molécules

Les deux classes pharmacologiques d'hypolipémiants les plus utilisées sont les statines et les fibrates. Cinq statines sont actuellement disponibles : l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine. Quatre fibrates sont commercialisés : le bézafibrate, le ciprofibrate, le fénofibrate et le gemfibrozil. À côté de ces deux groupes de molécules figurent une résine, la cholestyramine, qui fixe les acides biliaires, ainsi que l'acide nicotinique et l'ézétimibe, qui présentent également des propriétés hypolipémiantes (figure 23.3).

**Figure 23.3.** Mécanismes d'action des hypolipémiants.

LCAT, lécithine-cholestérol acyl-transférase ; HDL, *High Density Lipoproteins*, lipoprotéines de haute densité ; IDL, *Intermediate Density Lipoproteins*, lipoprotéines de densité intermédiaire ; LDL, *Low Density Lipoproteins*, lipoprotéines de faible densité ; LPL, lipoprotéine lipase ; VLDL, *Very Low Density Lipoproteins*, lipoprotéines de très faible densité.

Statines

Les statines diminuent la synthèse du cholestérol en inhibant de façon compétitive l'HMG CoA réductase, l'enzyme qui convertit l'HMG en acide mévalonique. De plus, sous l'effet des statines, la concentration de LDL-cholestérol circulants diminue du fait de la réduction de sécrétion hépatique de VLDL et de l'augmentation du catabolisme des LDL secondaire à une expression accrue de récepteurs membranaires aux LDL par les hépatocytes.

Fibrates

Les fibrates sont des activateurs du récepteur nucléaire PPAR α (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), exprimé principalement dans les tissus qui présentent un catabolisme important des acides gras comme le foie et le muscle. En outre, ils modulent l'expression de plusieurs gènes codant différentes protéines telles que :

- la LPL : l'induction de la LPL, qui hydrolyse les lipoprotéines riches en triglycérides, augmente la lipolyse intravasculaire des chylomicrons et des VLDL, ce qui diminue la triglycéridémie ;
- les enzymes de la β -oxydation : l'augmentation du catabolisme des acides gras par la β -oxydation diminue les quantités d'acides gras disponibles pour la synthèse des VLDL et donc la sécrétion hépatique des VLDL dans la circulation ;
- les apolipoprotéines A-I et A-II (ApoA-I, ApoA-II) : ces protéines étant les principaux constituants des HDL, l'augmentation de leur production permet d'accroître les concentrations de HDL-cholestérol et le retour du cholestérol vers le foie.

Cholestyramine

La cholestyramine, résine échangeuse d'ions, possède la caractéristique de ne pas être résorbée par la muqueuse digestive. En échangeant ses ions chlorure contre des acides biliaires chargés négativement, la cholestyramine capte les acides biliaires, empêchant ainsi leur réabsorption dans le jéjunum et l'iléon, conduisant à une augmentation de leur élimination fécale. Cette action induit secondaire-

ment un accroissement de la conversion du cholestérol en acides biliaires dans le foie et une diminution de la résorption digestive du cholestérol alimentaire, puisque celle-ci nécessite la présence d'acides biliaires. La concentration intracellulaire de cholestérol hépatique diminue et il s'ensuit une augmentation du nombre de récepteurs hépatiques aux LDL et une baisse du LDL-cholestérol dans la circulation. La baisse de cholestérol ainsi obtenue est toutefois modérée du fait d'une augmentation compensatrice de sa synthèse.

Acide nicotinique

L'acide nicotinique réduit la formation des triglycérides hépatiques, la synthèse hépatique des VLDL et donc la formation de LDL. Il a également une action hypotriglycéridémiant par l'induction de la LPL qui hydrolyse les chylomicrons et les VLDL. Par ailleurs, l'acide nicotinique inhibe l'élimination de l'apoprotéine A-I des HDL, ce qui augmente leur concentration.

Ézétimibe

L'ézétimibe réduit l'absorption du cholestérol alimentaire par l'inhibition d'un transporteur spécifique situé à la surface des entérocytes, le NPC1L1 (*Niemann-Pick C1 Like 1 Protein*). Cette propriété n'affecte pas la résorption des triglycérides, des acides biliaires ou des vitamines liposolubles. L'ézétimibe entraîne donc une diminution des apports de cholestérol au foie, ce qui conduit à une augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL hépatiques. Ainsi, la réduction de la synthèse hépatique par les statines et l'inhibition de l'absorption du cholestérol par l'ézétimibe ont un effet synergique sur la diminution du cholestérol plasmatique.

Indications des hypolipémiants

Les principales indications de ces différentes molécules dans le cadre des dyslipidémies sont résumées dans le [tableau 23.2](#). Ces hypolipémiants sont utilisés dans les situations suivantes :

Tableau 23.2. Médicaments hypolipémiants et dyslipidémies.

	Hypercholestérolémie pure	Hypertryglicéridémie	Hyperlipidémies mixtes	
	Ila	IV	Ilb	III
Statines	×		×	
Fibrates	×	×	×	×
Cholestyramine	×			
Acide nicotinique	×		×	
Ézétimibe	×			

- l'hypercholestérolémie pure de type IIa, indication commune à toutes les classes d'hypolipémiants ;
- les hypertryglicéridémies de type IV, indication restreinte à la classe des fibrates en raison de leur action hypotriglicéridémiant sur les lipoprotéines riches en triglycérides, les chylomicrons et les VLDL ;
- les hyperlipidémies mixtes :
 - de type IIb : indication des fibrates, des statines et de l'acide nicotinique, car ces médicaments ont une action hypolipémiante avec baisse du VLDL-cholestérol ;
 - de type III : les fibrates sont privilégiés.

Dans tous les cas, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est essentielle (régime alimentaire adapté, perte de poids, exercice physique). La diététique dépend du type d'hyperlipidémie : en cas d'hypercholestérolémie, les apports en cholestérol alimentaire et en lipides doivent être diminués ; en cas d'hypertryglicéridémie, les apports en glucides et les boissons alcoolisées doivent être réduits. En effet, les triglycérides sont surtout fabriqués par le foie à partir des sucres provenant de l'alimentation mais aussi de l'alcool.

L'objectif principal des traitements hypocholestérolémiants est de diminuer l'incidence des accidents cardiovasculaires majeurs et non de normaliser les concentrations de cholestérol dans le sang. Il a été démontré que ces substances réduisent significativement l'incidence des événements cardiaques chez les patients, en prévention primaire (pravastatine, cholestyramine, gemfibrozil) ou secondaire (simvastatine, pravastatine, gemfibrozil). La LDL-cholestérolémie calculée représente le critère décisionnel le mieux validé pour instaurer un traitement hypocholestérolémiant.

L'étude 4S a montré la première une réduction de mortalité avec des hypolipémiants, en comparant simvastatine contre placebo chez des survivants d'infarctus du myocarde avec cholestérolémie élevée. Les études se sont ensuite accumulées, toujours conduites en stratégies de doses fixes, régulièrement méta-analysées, permettant d'affirmer que :

- l'utilisation des statines en prévention secondaire et en prévention primaire chez les individus à haut risque vasculaire (diabète, hypertension artérielle, tabagisme, âge) réduit la mortalité totale, ce qui n'a jamais été observé avec d'autres hypolipémiants. Pour mémoire, dans un essai conduit par l'OMS en prévention primaire, le clofibrate était associé à une majoration significative de la mortalité totale ;
- le risque d'accident vasculaire cérébral est réduit sous statine, ce qui n'a jamais été observé avec d'autres hypolipémiants ;
- l'efficacité des statines sur le risque cardiovasculaire est indépendante de la cholestérolémie initiale et de la réponse observée sur la cholestérolémie LDL. Cela explique que la seule utilité du dosage de cholestérolémie reconnue par les recommandations récentes aux États-Unis réside dans l'estimation du risque cardiovasculaire avant traitement et dans l'évaluation de l'observance une fois que le traitement est débuté ;
- l'utilisation d'une forte dose de statine (80 mg d'atorvastatine ou de simvastatine) augmente le risque d'effets secondaires, notamment musculaires, et renforce le bénéfice observé sur l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Elle est donc logique chez les individus à très haut risque, chez qui l'intensité du

- bénéfice (proportionnel au risque) permet de justifier le risque plus élevé d'effets secondaires ;
- l'association d'un hypolipémiant (acide nicotinique, fibrates, ézétimibe) à une statine réduit mieux la cholestérolémie, mais ne se traduit pas de façon significative par une réduction de mortalité ou du risque d'accident cardiovasculaire ;
 - les statines majorent le risque d'apparition d'un diabète (10 à 20 % après cinq ans).

Principales caractéristiques pharmacocinétiques

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments hypolipémiants sont résumées dans le [tableau 23.3](#). Les statines sont résorbées rapidement après leur administration mais elles présentent, à l'exception de la fluvastatine, une faible biodisponibilité par voie orale, due à un fort effet de premier passage hépatique.

La plupart d'entre elles sont fortement liées aux protéines plasmatiques ; leur métabolisme est essentiellement hépatique et leur élimination s'effectue principalement par voie biliaire. En ce qui concerne les fibrates, ils sont caractérisés par une bonne résorption digestive, une liaison importante aux protéines plasmatiques, un métabolisme par glucuronoconjugaison et une élimination rénale.

Sources de variabilité de la réponse

L'utilisation de l'ensemble de ces substances doit tenir compte d'un risque important d'interactions médicamenteuses. Celles-ci se produisent lors d'association d'hypolipémiants entre eux ([tableau 23.4](#)) ainsi que lors d'une co-prescription avec d'autres classes pharmacologiques, notamment avec des inducteurs ou des inhibiteurs de cytochromes P450 ([tableau 23.5](#)).

Tableau 23.3. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments hypolipémiants.

	Absorption	Liaison aux protéines plasmatiques	Métabolisme	Élimination	Demi-vie
Statines					
Atorvastatine	14 %, P-gp	> 95 %	CYP 3A4 Métabolites actifs	Biliaire	7–14 h
Fluvastatine	98 %, P-gp	> 98 %	CYP 2C9	Biliaire	0,5–2,5 h
Pravastatine	18 %, P-gp	50 %	Glucurono-conjugaison	Rénale et biliaire	1,3–2,5 h
Rosuvastatine	20 %, P-gp	90 %	CYP 2C9 (10 %) Métabolites actifs	Biliaire	19 h
Fibrates					
Bézafibrate	100 %	95 %	Glucurono-conjugaison, hydroxylation	Rénale	1,5-3 h
Ciprofibrate	50 %	97 %	Glucurono-conjugaison UGT 1A3	Rénale	38-86 h
Fénofibrate	60 % Pro-médicament	99 %	Glucurono-conjugaison UGT 2B7	Rénale	19-27 h
Gemfibrozil	100 %, P-gp	98 %	Glucurono-conjugaison UGT 2B7	Rénale	1,3 h
Résine fixant les acides biliaires					
Cholestyramine	Non résorbée				
Autres					
Acide nicotinique	70 %	< 20 %	Plusieurs métabolites	Rénale	1 h
Ézétimibe	Nd	94 %	Glucurono-conjugaison, UGT 1A1, 1A3	Biliaire	22 h

Tableau 23.4. Interactions médicamenteuses lors d'associations d'hypolipémiants.

Interactions médicamenteuses	Mécanismes	Conséquences
Statines, fibrates	Potentialisation d'effets indésirables	Risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse
Fibrates entre eux	Potentialisation d'effets indésirables	Risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse
Statines, acide nicotinique	Potentialisation d'effets indésirables	Risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse
Cholestyramine, autres hypolipémiants	Chélation	Diminution de résorption des hypolipémiants Respecter un intervalle d'administration de 2 h
Fibrates, ézétimibe	Potentialisation d'effets indésirables	Risque de survenue de lithiase biliaire

Les statines sont particulièrement concernées par ces sources importantes de variabilité de réponse. Dans ce contexte, la pravastatine est particulièrement intéressante puisque son profil pharmacocinétique l'expose à peu d'interactions médicamenteuses.

Effets indésirables

Le [tableau 23.6](#) synthétise les principaux effets indésirables des différents médicaments hypolipémiants, parmi lesquels les retentissements musculaires sont à noter particulièrement.

Surveillance des effets

Il est recommandé de contrôler la fonction hépatique chez tous les patients traités par statines ou fibrates avant l'instauration du traitement, puis tous les trois mois pendant la première année et périodiquement par la suite. Le traitement doit être interrompu devant toute augmentation persistante des transaminases à plus de trois fois la normale.

Tableau 23.5. Interactions médicamenteuses des hypolipémiants avec d'autres classes pharmacologiques.

Interactions médicamenteuses	Mécanismes	Conséquences
Spécifiques aux statines		
Inhibiteurs enzymatiques des CYP 3A4 et 2C9 (pour les statines métabolisées par ces CYP) (par ex., ritonavir, érythromycine, fluconazole, acide valproïque...)	Inhibition du métabolisme	Risque d'augmentation des concentrations
Inducteurs enzymatiques des CYP 3A4 et 2C9 (pour les statines métabolisées par ces CYP) (par ex., rifampicine...)	Induction du métabolisme	Risque de diminution d'efficacité
Ciclosporine	Probable inhibition de la P-gp	Risque d'augmentation des concentrations
Antivitamines K	Déplacement des sites de liaison à l'albumine	Risque hémorragique accru Surveillance de l'INR
Spécifiques aux fibrates		
Anticoagulants oraux	Déplacement des sites de liaison à l'albumine	Risque hémorragique accru Surveillance de l'INR
Spécifiques à la cholestyramine		
Anticoagulants oraux, digitaliques, vitamines liposolubles	Chélation	Diminution de l'absorption intestinale

Avec les statines et les fibrates, il ne semble pas nécessaire de surveiller en routine les concentrations sériques de créatine kinase chez les patients asymptomatiques. En cas de survenue de symptômes musculaires, tels que douleur, sensibilité, fatigue ou crampes musculaires, un dosage de créatine kinase doit être effectué. Le traitement hypolipémiant doit être interrompu en cas d'élévation du taux de créatine kinase à plus de cinq fois la normale en l'absence d'effort intensif. En principe, les signes musculaires disparaissent totalement après l'arrêt définitif du traitement.

Tableau 23.6. Effets indésirables des médicaments hypolipémiants.

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Communs aux statines, fibrates et à l'ézétimibe			
Myalgies, crampes, fatigue musculaire	Modérée	Rare	Dose-dépendant, réversible à l'arrêt du traitement
Élévation des transaminases	Variable	Rare	Souvent passager, mais peut laisser présager une toxicité hépatique plus sévère
Élévation de la créatine kinase	Variable	Rare	Mineur, souvent associé à une activité physique intense Rarement, augmentation nette avec douleurs diffuses ou faiblesse musculaire ; interrompre le traitement
Communs aux statines et aux fibrates			
Rhabdomyolyse	Très grave	Très rare	Dose-dépendant, peut entraîner une myoglobinurie et provoquer une insuffisance rénale aiguë
Hépatite	Grave	Rare	Survenue dans les 6 premiers mois de traitement
Troubles cutanés	Bénin	Peu fréquent	Éruption cutanée, prurit, urticaire
Spécifiques aux fibrates			
Lithiase biliaire	Grave	Peu fréquent	Due à des calculs de cholestérol
Spécifiques à la cholestyramine			
Troubles digestifs	Variable	Fréquent	Constipation pouvant aller jusqu'à l'occlusion intestinale chez les patients âgés
Spécifique à l'acide nicotinique			
Bouffées vasomotrices	Bénin	Fréquent	Prémédication efficace avec de l'aspirine
Hyperglycémie	Modérée	Peu fréquent	Due à une insulino-résistance

par une statine ou un fibrate. Si les symptômes disparaissent et que la concentration de créatine kinase s'est normalisée, il est possible d'envisager la réintroduction du traitement hypolipémiant à la dose la plus faible et sous surveillance étroite.

Dans le cas d'un traitement prolongé avec des fortes doses de cholestyramine, une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E et K) peut s'avérer nécessaire.

Chapitre 24

Pharmacogénétique et pathologie cardiovasculaire

Rédacteur : F. Lamoureux¹ Relecteur : N. Picard²

¹Pharmacologie, CHU de Rouen, ²Pharmacologie, CHU de Limoges

Points clés

Les polymorphismes génétiques permettent d'expliquer une part importante de la variabilité interindividuelle de réponse à certains médicaments. L'activité des protéines impliquées dans le métabolisme, le transport ou la pharmacodynamie sont en effet sous la dépendance de variants alléliques associés à des gains ou des pertes de fonction. En particulier, l'expression des cytochromes P450 (CYP), qui assurent des réactions d'oxydation d'une majorité de médicaments, est génétiquement déterminée. En pathologie cardiovasculaire, les polymorphismes les plus étudiés du fait de leur fréquence dans la population et de leur rôle dans le métabolisme de nombreux médicaments sont ceux des isoformes CYP2D6, 2C9, 2C19 ou 3A4/5. À titre d'exemples, plusieurs variants des CYP2D6 et 2C9 sont respectivement associés à un risque de toxicité par surdosage en antiarythmiques ou en antivitamine K. Le clopidogrel nécessite une activation hépatique par l'isoforme CYP2C19, dont des variants fréquents sont associés à un risque de résistance ou de toxicité. La pharmacogénétique permet d'envisager une prise en charge thérapeutique individualisée.

La pharmacogénétique

La réponse aux médicaments est fréquemment variable d'un individu à l'autre. Des facteurs génétiques affectant la pharmacocinétique et/ou la

pharmacodynamie de nombreux médicaments permettent d'expliquer une part importante de cette variabilité interindividuelle. La pharmacogénétique s'intéresse à ces facteurs génétiques et à leurs conséquences : elle est définie par les instances sanitaires internationales comme étant l'étude des variations de la séquence d'ADN influençant la réponse au médicament. Elle a pour objectif d'optimiser et de sécuriser l'emploi de certains médicaments et permet d'anticiper (avant initiation du traitement) et/ou d'expliquer une réponse inappropriée à un médicament (efficacité insuffisante, toxicité).

D'une façon générale, les cibles étudiées en pharmacogénétique correspondent le plus souvent aux gènes codant des protéines impliquées dans les étapes de pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et de pharmacodynamie en relation directe avec la réponse aux médicaments :

- enzymes du métabolisme de phase I et II des médicaments : cytochromes P450 (CYP), enzymes de conjugaison (par exemple, UGT) ;
- protéines impliquées dans le transport des médicaments : protéines membranaires d'efflux (protéines de la famille ABC, *ATP Binding Cassette*, comme la P-glycoprotéine, produit du gène *ABCB1*) ou de capture cellulaire (protéines de la famille OATP, *Organic Anion-Transporting Polypeptide*, comme OATP1B1, produit du gène *SLCO1B1*) ;

- protéines cibles ou effectrices de l'action, thérapeutique ou toxique, du médicament : récepteurs, protéines impliquées dans la transduction du signal, etc.

Dans une population, les gènes codant des protéines impliquées dans la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie sont naturellement susceptibles de présenter des variations qui correspondent à des anomalies de la séquence génétique. Les variations les plus fréquentes sont ponctuelles et correspondent à la substitution d'un nucléotide par un autre dans la séquence d'ADN (ou SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*, figure 24.1). Dans certains cas, il peut également s'agir de délétions ou d'insertions d'un à plusieurs nucléotides ou encore de duplications voire d'amplification génique. Lorsqu'elles sont fréquentes (plus de 1 % des individus d'une population), les variations sont à l'origine du polymorphisme génétique qui désigne la coexistence de plusieurs allèles pour un gène ou locus dans une population. Ces variations sont largement répandues dans l'ensemble du génome où l'on retrouve un polymorphisme génétique toutes les 100 à 1000 paires de bases en moyenne. Les

séquences sujettes à des variations ne représentent donc que moins de 0,5 % du génome et il est remarquable de constater que le matériel génétique de deux individus est comparable à plus de 99,9 %.

Dans la majorité des cas, les polymorphismes génétiques sont sans conséquence fonctionnelle (pas d'effet sur l'expression et/ou l'activité d'une protéine) du fait de la redondance du code génétique (existence de plusieurs codons pour un même acide aminé) : on parle alors de variations « synonymes » ou « silencieuses ». Une variation génétique peut cependant être délétère pour le fonctionnement du produit du gène, quelle que soit sa localisation sur la séquence d'un gène (promoteur, introns, exons), en particulier :

- les variations anti-sens ou faux sens : modification de la séquence génétique à l'origine d'une altération de la structure et/ou de l'activité protéique ;
- les variations non-sens : modification de la séquence génétique avec apparition d'un codon stop ou modification des sites d'épissage, conduisant à la traduction d'une protéine tronquée, d'activité potentiellement diminuée ou abolie.

Si une variation délétère est présente à l'état homozygote (présence de l'allèle muté sur chaque chromosome, maternel et paternel), l'effet de cette mutation sur l'activité enzymatique est maximal — par exemple, phénotype métaboliseur « lent ». En revanche, dans le cas d'un patient hétérozygote, même si un allèle est inactif, le second peut être fonctionnel et suffire à conserver un phénotype normal à intermédiaire (figure 24.1).

Les premiers exemples cliniques relevant de la pharmacogénétique remontent au milieu du XIX^e siècle : anémies hémolytiques mortelles décrites chez des patients traités par antipaludéens et déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (gène *G6PD*), neurotoxicité de l'isoniazide chez les patients déficitaires en enzyme de conjugaison N-acétyl-transférase (gène *NAT2*)... Depuis l'invention de la PCR en 1986, la recherche et les connaissances sur le génome ont été considérablement développées : séquençage complet du génome humain et apparition d'outils de détection des polymorphismes génétiques. Les exemples d'applications cliniques de la pharmacogénétique se sont ainsi multipliés au cours des dernières années.

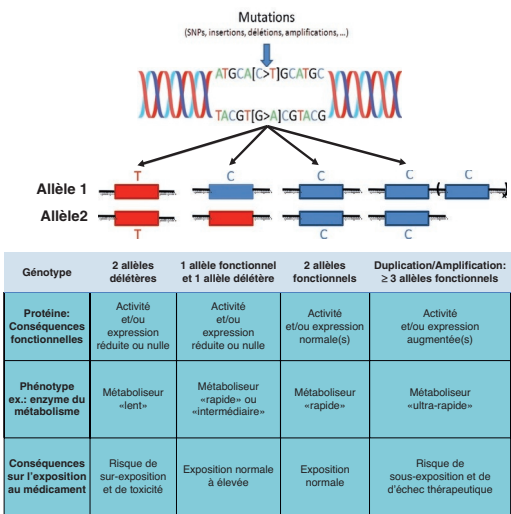


Figure 24.1. Des variations génétiques aux modifications du phénotype.
Dans cet exemple, la variation correspond à la substitution d'un nucléotide C (allèle sauvage) par un nucléotide T (allèle muté et délétère) dans la séquence d'un gène codant une enzyme impliquée dans le métabolisme de médicaments.

Lorsque ces applications font l'objet de recommandations validées (instances sanitaires, sociétés savantes, études cliniques...), elles apportent des perspectives de médecine personnalisée en fonction des caractéristiques génétiques du patient dans de nombreux domaines : pathologie cardiovasculaire, mais également oncologie, immunologie, transplantation, thérapies anti-infectieuses.

Pharmacogénétique et pathologie cardiovasculaire : tests actuellement proposés

La pharmacogénétique permet aujourd'hui d'expliquer en partie la variabilité interindividuelle de réponse à certains médicaments utilisés dans le traitement de pathologies cardiovasculaires. Pour certains traitements, les tests génétiques sont prédictifs de l'efficacité thérapeutique ; pour d'autres, ils sont utilisables à visée explicative ou prédictive d'un risque de toxicité. Les applications de routine restent toutefois limitées dans ce domaine et concernent principalement les anticoagulants oraux, les antivitamines K, certains antiagrégants plaquettaires, les hypocholestérolémiants de la famille des statines et certains antiarythmiques (tableau 24.1).

Pharmacogénétique des anticoagulants oraux antivitamine K

Les médicaments antivitamine K (AVK : fluindione, warfarine, acénocoumarol) sont caractérisés par une variabilité interindividuelle de réponse importante, associée chez certains patients à un risque hémorragique par surexposition ou à une résistance au traitement. Les AVK sont difficiles à manier à cause de leur marge thérapeutique étroite et à cause de l'importante variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse, évaluée par l'INR. On estime ainsi que la dose d'AVK à l'équilibre peut varier d'un facteur 20 d'un individu à l'autre. Cette variabilité est en grande partie déterminée par deux gènes codant des protéines impliquées respectivement dans la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des AVK : *VKORC1* et *CYP2C9*.

La vitamine K époxyde réductase sous-unité C1 (*VKORC1*) est une enzyme clé du cycle de la vitamine K principalement exprimée au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes. Elle constitue la cible pharmacologique des AVK dont l'action inhibitrice bloque l'activation des facteurs de coagulation « vitamine K-dépendants » (facteurs II, VII, IX et X). Le gène *VKORC1* qui code cette protéine est localisé sur le chromosome 16 et comprend trois exons. Plusieurs dizaines de polymorphismes génétiques, associés ou non à un retentissement clinique, ont été décrits pour ce gène. Un polymorphisme fréquent (noté c.-1639G > A ou rs9934438) correspond à la substitution d'une guanine par une adénine dans la région promotrice du gène (partie 5' non codante et régulatrice du gène) et est associé à un risque hémorragique accru chez les patients traités par AVK. La fréquence de ce variant allélique est variable selon les origines ethniques : 42 % en population caucasienne (environ 50 % de patients hétérozygotes GA et 18 % de porteurs homozygotes AA) et 15 % en population africaine. La conséquence fonctionnelle de ce polymorphisme est une diminution de l'activité transcriptionnelle du promoteur, associée à une diminution d'expression de *VKORC1* de l'ordre de 40 %. En conséquence, chez les sujets porteurs du variant c.-1639A, à l'état hétérozygote ou homozygote, l'enzyme *VKORC1* est moins exprimée et une posologie standard est associée à un risque accru d'hémorragie par surexposition au traitement. Il est donc recommandé chez ces patients d'introduire le traitement par AVK à une posologie réduite de 25 à 50 % (tableau 24.1).

Dans des cas plus rares, des mutations ponctuelles sont à l'origine d'une résistance aux AVK. Une vingtaine de mutations, situées dans les exons du gène *VKORC1* et associées à une diminution de sensibilité de la cible, ont ainsi été décrites chez des patients nécessitant des doses particulièrement élevées d'AVK.

Le cytochrome P450 2C9, codé par le gène *CYP2C9* sur le chromosome 10, est impliqué dans le métabolisme hépatique des AVK (warfarine et acénocoumarol essentiellement). Des facteurs génétiques sont à l'origine de variations interindividuelles importantes dans l'activité de ce cytochrome.

Tableau 24.1. Exemples de tests pharmacogénétiques proposés pour des médicaments à visée cardiovasculaire.

Traitement	Gène biomarqueur			Phénotype associé à l'allèle délétère	Conséquences cliniques potentielles	Attitude thérapeutique pouvant être proposée en fonction du génotype ou du phénotype
	Nom	Polymorphisme	Fréquence allélique			
Anticoagulants oraux AVK						
Warfarine Fluindione Acénocoumarol	VKORC1	rs8824438 c.-1639G > A	47 %	Diminution d'expression de la cible VKORC1	Augmentation du risque hémorragique	– Génotype GG : posologie standard – Génotype GA : réduction de l'ordre de 25 % – Génotype AA : réduction de l'ordre de 50 %, associé à un suivi accru de l'INR
	CYP2C9	CYP2C9*2 rs1799853 C.430C > T	10 %	Diminution d'activité du CYP2C9 (MI et ML)		Effet cumulatif selon génotype VKORC1 : – MR : posologie standard – MI : réduction variable de 20 à 40 % – ML : réduction variable de 40 à 90 % NB : fluindione : implication des polymorphismes CYP2C9 non déterminée
		CYP2C9*3 rs10527910 c.1075A > C	5–10 %			
Antiagrégants plaquettaires						
Clopidogrel	CYP2C19	CYP2C19*2 rs4244285 c681G > A	15 %	Diminution d'activité du CYP2C19 (MI et ML) Augmentation d'activité du CYP2C19 (MUR)	Diminution de la réponse au traitement Risque hémorragique accru	– MR : posologie standard – MI et ML : proposer un traitement alternatif non substrat du CYP2C19 (prasugrel, ticagrélor) – MUR : absence de recommandations en l'état actuel des connaissances (diminution de posologie ? alternative thérapeutique ?)
		CYP2C19*17 rs12248560 c.-806C > T	25 %			
Hypocholestérolémiants						
Statines (simvastatine)	SLC01B1	SLC01B1*5 rs4149056 c521T > C	15–20 %	Diminution d'activité du transporteur OATP1B1	Augmentation du risque de toxicité musculaire	– Génotype TT : posologie standard (mais < 80 mg/j sauf tolérance depuis 1 an) – Génotypes TC et CC : posologie réduite à 40 et 20 mg/j max de simvastatine respectivement ou proposer un traitement alternatif Associer à un suivi accru des CPK Éviter l'association aux médicaments susceptibles de majorer l'exposition à la simvastatine : amiodarone, vérapamil, diltiazem, amlodipine, ciclosporine

Antiarythmiques						
Flécaïnide Métoprolol Propafénone	CYP2D6	1) Nombreux allèles délétères, dont : – CYP2D6*3 à 6 (activité nulle) – CYP2D6*10 et 41 (activité réduite)	1) Activité nulle : jusqu'à 30 % Activité réduite : jusqu'à 20 %	1) Perte ou diminution d'activité CYP2D6 (selon allèles) (MI et ML)	1) Augmentation du risque toxique par surexposition au traitement	– ML : réduction de posologie de 50 % à 70 % associée à un monitoring ECG renforcé ou proposer un traitement alternatif non substrat du CYP2D6 – MI (hétérozygotes) : réduction possible de posologie de 25 % à 50 % associée à un monitoring ECG renforcé ou proposer un traitement alternatif non substrat du CYP2D6
		2) Duplication ou amplification allélique : CYP2D6xN (1 à 13 copies)	2) Activité augmentée : jusqu'à 10 %	2) Augmentation de l'expression du CYP2D6, selon nombre de copies (MUR)	2) Diminution de l'efficacité par sous-exposition au traitement	– MUR : augmentation de posologie sur la base des concentrations plasmatiques ou proposer un traitement alternatif non substrat du CYP2D6

Fréquence de l'allèle estimée en population caucasienne.

MUR, métaboliseur ultrarapide ; MR, métaboliseur rapide ; MI, métaboliseur intermédiaire ; ML, métaboliseur lent.

Dans la population caucasienne, deux principaux variants génétiques sont associés à un déficit d'activité du CYP2C9 : les allèles CYP2C9*2 ou c.430C > T et CYP2C9*3 ou c.1075A > C (l'allèle CYP2C9*1 correspondant à la forme sauvage et active du gène). Ces polymorphismes fréquents (fréquence allélique de l'ordre de 10 %) définissent des individus métaboliseurs lents (génotype associant au moins deux des allèles mutés, soit environ 1 % des individus) et des métaboliseurs intermédiaires (génotype hétérozygote pour un de ces allèles, soit environ 18 % des individus). Ainsi, près de 20 % des individus caucasiens sont porteurs d'au moins un allèle muté, associé à une altération du métabolisme des AVK. Il existe une corrélation entre la présence d'allèle(s) muté(s) de CYP2C9 et le risque hémorragique sous warfarine et acénocoumarol : les patients présentant un génotype muté présentent un risque plus élevé de surdosage à l'initiation du traitement et nécessitent des doses moyennes à l'équilibre plus faibles par rapport aux individus de génotype sauvage. La réduction de posologie nécessaire chez les hétérozygotes est de l'ordre de 20 à 40 % de la dose standard et peut atteindre 90 % chez les patients porteurs de deux allèles mutés. Par ailleurs, l'allongement de demi-vie

du médicament est susceptible de modifier la stratégie de suivi de l'INR. À titre indicatif, l'état d'équilibre des concentrations de warfarine (et donc de l'INR) est atteint en quatre à cinq jours pour les métaboliseurs conventionnels, alors qu'il faudra attendre huit à dix jours pour les métaboliseurs intermédiaires et deux à quatre semaines pour les métaboliseurs lents.

En pratique clinique, le génotypage *VKORC1/CYP2C9* est indiqué :

- avant initiation d'un traitement par AVK, à visée prédictive d'un risque hémorragique ;
- après initiation d'un traitement par AVK, à visée explicative d'un accident hémorragique ou de difficultés à stabiliser l'INR ;
- pour explorer une résistance au traitement AVK qui se traduit par une posologie anormalement élevée : dans ce cas, un séquençage des exons du gène *VKORC1* est généralement réalisé après avoir exclu un problème d'observance ou d'interaction.

Il est généralement préférable de combiner les génotypages *VKORC1/CYP2C9* avec des données clinico-biologiques et environnementales pour une meilleure prédiction de la posologie à l'état d'équilibre (effet cumulatif des génotypes,

Tableau 24.2. Posologie journalière indicative de warfarine (en mg) en fonction des génotypes de CYP2C9 et VKORC1

		Génotype CYP2C9					
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
Génotype VKORC1	GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2
	GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2
	AA	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2

traitements associés, habitudes alimentaires...). À titre indicatif, les doses journalières de warfarine préconisées en fonction des génotypes CYP2C9 et VKORC sont résumées dans le [tableau 24.2](#).

Pharmacogénétique du clopidogrel

Le clopidogrel est un promédicament dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. L'activation du clopidogrel nécessite une étape d'oxydation hépatique faisant intervenir le CYP2C19. Dans la population caucasienne, les allèles CYP2C19*2 et *17 correspondent à deux polymorphismes génétiques fréquents qui sont associés à un effet fonctionnel sur l'enzyme.

Le polymorphisme caractéristique de l'allèle CYP2C19*2 (c.681G >A ou rs4244285) est retrouvé sur l'exon 5 du gène et est associé à une diminution importante de l'activité CYP2C19, déterminant ainsi des phénotypes métaboliseurs lents ou intermédiaires. La fréquence allélique du CYP2C19*2 est de 15 % dans la population caucasienne, ce qui correspond à environ 25 % d'individus métaboliseurs intermédiaires (porteurs hétérozygotes *1/*2) et 2 % de métaboliseurs lents (homozygotes *2/*2).

En pratique clinique, les données actuelles de la littérature suggèrent que l'activation du clopidogrel en métabolite actif, et donc son efficacité thérapeutique, est fortement réduite chez les patients métaboliseurs intermédiaires ou lents (génotypes CYP2C19*1/*2 et *2/*2). En conséquence, ces patients présentent un risque accru d'échec thérapeutique : mauvaise réponse ou absence de réponse au clopidogrel. La FDA (*Food and Drug Administration*, États-Unis)

recommande actuellement de prescrire préférentiellement un antiagrégant plaquettaire non substrat du CYP2C19 (prasugrel, ticagrélor...) chez les patients porteurs d'au moins un allèle délétère *2 ([tableau 24.1](#)).

L'allèle CYP2C19*17 (c.806C >T ou rs12248560) situé dans le promoteur du gène, est associé à une augmentation de l'expression du CYP2C19 et à un phénotype de métaboliseur ultrarapide. Sa fréquence allélique atteint 25 % en population occidentale, soit environ 45 % de patients métaboliseurs ultrarapides (*1/*17 et *17/*17). Des études ont rapporté une diminution excessive de l'agrégation plaquettaire et un risque accru d'événements hémorragiques chez les patients porteurs de l'allèle CYP2C19*17. Cependant, en l'état actuel des connaissances, la présence de cet allèle chez un patient devant recevoir du clopidogrel ne fait pas l'objet de recommandation posologique particulière ([figure 24.2](#)).

Pharmacogénétique des statines

La clairance hépatique des statines est sous la dépendance de l'activité du transporteur de cap-

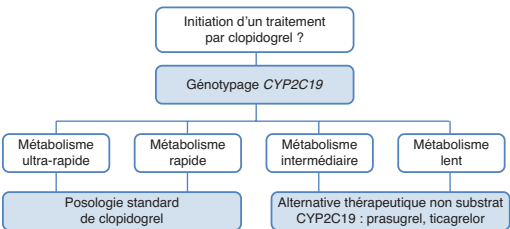


Figure 24.2. Arbre décisionnel suggérant la conduite à tenir en fonction du génotype CYP2C19 lors de l'instauration d'un traitement par clopidogrel.

ture OATP1B1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1*). Cette protéine est codée par le gène *SLCO1B1* sur le chromosome 12. Elle est exprimée au niveau du pôle basolatéral des hépatocytes, où elle est connue pour intervenir dans la capture sodium-dépendante de divers médicaments et substances endogènes : statines, répaglinide, méthotrexate, acides biliaires, œstradiol, prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes, thyroxine. L'activité du transporteur OATP1B1 est génétiquement déterminée par de nombreux polymorphismes. Le principal polymorphisme, dénommé *SLCO1B1**5 (ou rs4149056, c.521 T > C), correspond à un SNP anti-sens qui conduit à la substitution d'une valine (codon sauvage GTG) par une alanine (codon muté GCG) en position 174 de la séquence protéique. La fréquence de l'allèle muté est de l'ordre de 10–15 % chez les sujets d'origine asiatique, 20 % chez les Occidentaux mais ne dépasse généralement pas 5 % dans les populations africaines.

Récemment, il a été démontré une relation entre la pharmacocinétique des statines et la présence de ce polymorphisme. La présence de l'allèle *SLCO1B1**5 (génotypes TC et CC) serait à l'origine d'une diminution d'activité de la protéine OATP1B1 associée à une diminution de la pénétration des statines dans les hépatocytes. La conséquence est une moindre clairance hépatique des statines qui se traduit par une augmentation de leurs concentrations plasmatiques et un risque accru de toxicité musculaire par surexposition au médicament. En pratique, l'effet du rs4149056 sur la toxicité des statines varie directement selon :

- le génotype : toxicité à redouter surtout chez les porteurs homozygotes de l'allèle muté (soit environ 1 à 5 % des patients dans la population générale) ;
- la posologie : le risque toxique augmente avec la posologie chez ces patients ;
- la nature de la statine : bien que la myotoxicité soit commune à l'ensemble des statines, son incidence semble varier selon le principe actif (incidences décroissantes de toxicité musculaire rapportées en fonction de la molécule : simvastatine > pravastatine, atorvastatine, rosuvastatine > fluvastatine, lovastatine).

À titre indicatif, le génotype CC (homozygotie *SLCO1B1**5/*5) est associé à une augmentation moyenne de l'exposition de + 200 % pour la simvastatine, + 150 % pour l'atorvastatine et environ + 100 % pour la rosuvastatine et la pravastatine, par rapport au génotype TT (homozygotie sauvage *SLCO1B1**1/*1). Ainsi, les sujets porteurs homozygotes du polymorphisme et recevant un traitement par statine à posologie élevée (simvastatine > 40 mg par jour, par exemple) présenteraient un risque de myotoxicité (rhabdomyolyse, myopathies) augmenté d'un facteur 3 à 20.

En pratique clinique, les modifications d'exposition aux statines induites par le rs4149056 ne conduisent pas systématiquement à une toxicité musculaire, du fait de l'index thérapeutique large de ces médicaments, et ne justifient donc pas, actuellement, de dépistage génétique systématique à l'instauration du traitement. En revanche, la recherche de ce polymorphisme est indiquée à visée explicative devant l'apparition de symptômes musculaires chez un patient recevant une statine (myalgies et/ou faiblesse musculaire avec ou sans élévation des CPK). Les recommandations actuellement formulées par la FDA, le CPIC (*The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium*) et différentes études cliniques sont (figure 24.3) :

- d'éviter l'instauration d'un traitement par la simvastatine à la posologie de 80 mg par jour au

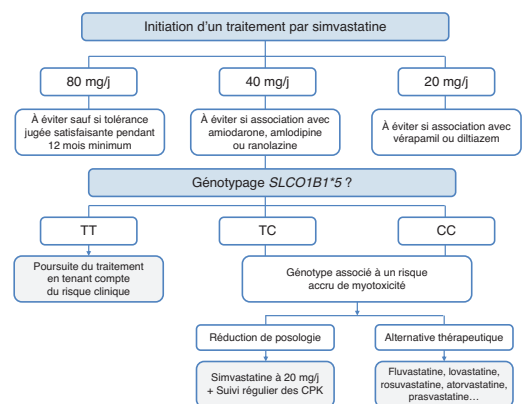


Figure 24.3. Arbre décisionnel suggérant la conduite à tenir en fonction du génotype *SLCO1B1* lors de l'instauration d'un traitement par simvastatine.

cours de la première année (et d'une manière générale d'un traitement par statine à dose maximale en cas de doute sur la tolérance);

- dans le cas de la simvastatine, de réduire la posologie à 40 mg par jour maximum chez les patients hétérozygotes SLCO1B1*1/*5 (génotype CT) et à 20 mg par jour maximum chez les patients homozygotes SLCO1B1*5/*5 (génotype CC); dans ces conditions, en cas d'échec thérapeutique ou de toxicité, un traitement alternatif doit être envisagé;
- dans tous les cas, chez les patients porteurs du rs4149056, d'utiliser la dose minimale de statine recommandée, associée à une surveillance étroite des CPK, et d'éviter l'association d'une statine à des médicaments inhibiteurs de OATP1B1 (susceptibles de majorer l'exposition aux statines, [tableau 24.1](#)).

Il convient enfin d'informer le patient sur la toxicité potentielle du traitement et d'arrêter le traitement en cas de douleurs musculaires.

Pharmacogénétique des antiarythmiques

Dans le domaine des traitements antiarythmiques, peu de tests pharmacogénétiques sont actuellement proposés en pratique clinique. Cependant, de nombreux travaux de recherche s'intéressent à la variabilité de réponse interindividuelle de ces traitements, qui sont souvent caractérisés par un index thérapeutique étroit (risque d'échec thérapeutique ou de surdosage). Le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) est une enzyme hépatique impliquée dans le métabolisme de certains médicaments, en particulier des antiarythmiques pour lesquels des recommandations ont été proposées à partir de travaux de recherche clinique : β -bloquants, flécaïnide et propafénone ([tableau 24.1](#)).

Avec plus d'une centaine d'allèles décrits, le gène *CYP2D6* est caractérisé par un polymorphisme important qui conditionne l'activité de cette protéine. Dans la population caucasienne, 1 à 5 % des individus sont porteurs de copies surnuméraires du gène à l'origine d'un métabolisme «ultra-rapide» : allèle noté CYP2D6*1XN (ampli-

fication génique pouvant comprendre *N* copies *CYP2D6* fonctionnelles : deux à treize copies). D'autre part, l'analyse du gène consiste à rechercher les quatre principaux allèles délétères, de manière à identifier plus de 90 % des métaboliseurs lents :

- les allèles CYP2D6*3 et *6 correspondent respectivement à la délétion d'une base adénine et thymine sur le gène, à l'origine d'un décalage du cadre de lecture au cours de la transcription, aboutissant à une protéine non fonctionnelle (fréquence allélique de 1 à 2 %);
- l'allèle CYP2D6*4, impliquant la substitution d'une guanine par une adénine, est associé à un défaut d'épissage et une absence d'activité enzymatique (fréquence allélique proche de 25 % chez les Occidentaux);
- l'allèle CYP2D6*5 correspond à la délétion du gène (absence d'expression enzymatique, fréquence de 3 à 5 %).

La recherche d'autres SNP anti-sens ou associés à un défaut d'épissage aboutissant à une réduction de l'activité enzymatique (CYP2D6*10, *17 ou *41) peut également s'avérer utile pour l'identification de phénotypes métaboliseurs intermédiaires à lents. Les métaboliseurs lents correspondent aux homozygotes et doubles hétérozygotes pour ces allèles, soit environ 10 % des patients dans les populations occidentales.

En pratique clinique, le génotypage de *CYP2D6* reste exceptionnel pour les traitements à visée cardiovasculaire, mais pourrait présenter un intérêt à l'instauration de certains traitements antiarythmiques ou à visée explicative d'une toxicité ou d'un échec thérapeutique. Afin d'éviter la survenue de troubles du rythme chez des patients présentant une altération de l'activité CYP2D6, des études cliniques préconisent une réduction de posologie pour les antiarythmiques métoprolol, flécaïnide et propafénone de l'ordre de 50 à 75 % chez les patients identifiés métaboliseurs lents (ML) et de 25 % chez les métaboliseurs intermédiaire (MI), associée à un monitoring ECG rapproché et, dans la mesure du possible, à un suivi des concentrations plasmatiques pour ajuster la dose ([tableau 24.1](#)). Chez les métaboliseurs ultra-rapides (MUR), le retentissement clinique du polymorphisme génétique sur l'efficacité théra-

peutique n'a pas été clairement démontré. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé chez ces patients d'augmenter la posologie de manière systématique. Dans tous les cas, chez les patients présentant une modification du métabolisme par le CYP2D6, la possibilité d'un traitement alternatif non substrat du CYP2D6 est à considérer (sotalol, disopyramide, quinidine, amiodarone, etc.).

Pharmacogénétique : applications potentielles en pathologie cardiovasculaire

Le développement de tests pharmacogénétiques pourrait apporter de nouvelles perspectives de « médecine personnalisée » dans la prise en charge thérapeutique de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Dans ce domaine, des études récentes se sont intéressées à l'impact des polymorphismes génétiques sur la réponse pharmacodynamique, pharmacocinétique ou toxique des principales classes thérapeutiques : traitements antithrombotiques, anti-hypertenseurs, diurétiques et antiarythmiques. Ces études ont permis d'identifier des gènes d'intérêt dont les polymorphismes semblent moduler les effets du médicament. Cependant, la traduction clinique de certains polymorphismes génétiques reste souvent incertaine et nécessite des études complémentaires pour rechercher ces derniers de manière systématique en pratique clinique. L'utilité clinique de ces tests reste donc à démontrer en tenant compte de critères tels que la gravité de la pathologie traitée, l'index thérapeutique étroit du médicament associé à un effet important de la mutation sur son efficacité ou sa toxicité, la fréquence de la mutation, le coût du traitement. Les tests génétiques potentiellement utiles à l'optimisation des traitements cardiovasculaires sont résumés dans le [tableau 24.3](#). Dans de nombreux cas, la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamique complexe(s) de ces molécules, impliquant des voies de signalisations variées avec de multiples protéines dont l'activité ou l'expression sont génétiquement déterminées, rendent difficile l'étude isolée de l'effet d'un polymorphisme génétique sur leur réponse thérapeutique ou leur toxicité.

Tableau 24.3. Liste non exhaustive d'applications potentielles des tests pharmacogénétiques pour des médicaments à visée cardiovasculaire.

Traitement	Gène(s) d'intérêt potentiel(s)	Conséquence(s) potentielle(s) de la (des) mutation(s)
Acide acétylsalicylique	<i>PEAR-1</i> <i>ITGB3</i>	Résistance au traitement (?)
β-bloquants	<i>ADRB1/2</i>	Diminution de réponse (?)
IEC	<i>ACE</i> <i>BK-2</i>	Diminution de réponse (?) Risque toxique augmenté (?)
NACO : dabigatran, rivaroxaban, apixaban	<i>P-gp</i> <i>CYP3A4</i> <i>CYP3A5</i>	Risque hémorragique accru (?) Résistance au traitement (?)
Ivabradine	<i>CYP3A4</i>	Risque toxique accru (?)
Bosentan, ambrisentan	<i>CYP3A4</i> <i>CYP3A5</i> <i>CYP2C9</i> <i>CYP2C19</i> <i>OATP1B1</i>	Diminution de réponse (?) Risque toxique augmenté (?)

Facteurs génétiques de résistance à l'acide acétylsalicylique

L'aspirine demeure un des traitements antithrombotiques les plus largement utilisés pour réduire significativement la survenue d'événements cardiovasculaires graves. Bien que des doses standards d'aspirine de 80 à 325 mg par jour soient théoriquement largement suffisantes pour obtenir une inhibition complète de l'enzyme cyclo-oxygénase 1 (COX-1), on observe fréquemment en pratique clinique une variabilité interindividuelle d'agrégation plaquettaire à ces posologies. On estime ainsi qu'environ 25 % des patients traités sont résistants (ou « mauvais répondeurs ») à l'aspirine et présenteraient ainsi un risque accru de récives cardiovasculaires. Les études réalisées dans le but d'identifier les mécanismes de résistance à l'aspirine ont notamment mis en évidence un rôle du rs2768759(A > C) située dans la région promotrice du gène *PEAR-1* (*Platelet Endothelial*

Activation Receptor 1). La présence de l'allèle variant C serait associée à une augmentation de la capacité intrinsèque d'agrégation plaquettaire qui pourrait expliquer en partie la résistance à l'aspirine observée chez certains patients. D'autres travaux suggèrent une association entre la résistance à l'aspirine et des polymorphismes du gène *ITGB3* codant la glycoprotéine plaquettaire IIIa.

Facteurs génétiques d'efficacité ou de toxicité des β -bloquants

Les facteurs génétiques de variabilité de la réponse interindividuelle aux β -bloquants ont été largement étudiés mais, outre les exemples précédents impliquant le CYP2D6, ils restent difficiles à identifier, compte tenu de la diversité des molécules et classes de β -bloquants. Les polymorphismes rs1801253 et rs1042713 rencontrés respectivement sur les gènes *ADRB1* et *ADRB2* (codant les récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques) sont les plus étudiés et leur fréquence allélique atteint plus de 30 % en population occidentale. Ils pourraient, selon certaines études, influencer la survenue d'événements cardiovasculaires en modulant la réponse thérapeutique chez des patients traités par β -bloquants. Cependant, l'impact clinique de ces polymorphismes reste à élucider par des études complémentaires avant de développer des stratégies thérapeutiques fondées sur des tests génétiques.

Facteurs génétiques d'efficacité et de toxicité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Les IEC présentent une variabilité interindividuelle importante en termes de réponse thérapeutique et de toxicité. Les résultats de plusieurs études cliniques indiquent que cette variabilité pourrait résulter du polymorphisme du gène *ACE*, codant l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). La principale mutation analysée correspond à la présence (insertion ou I) ou l'absence (délétion ou D) d'une séquence de 278 paires de

bases (définissant les allèles ACE I/D). La fréquence des patients homozygotes «DD» atteint jusqu'à 30 % dans la population caucasienne. L'allèle D est associé à une augmentation de l'activité de l'ECA à l'origine d'un risque accru d'hypertension artérielle et d'atteintes cardiovasculaires, en particulier d'infarctus du myocarde. D'autre part, l'association de ce polymorphisme du gène *ACE* avec la réponse thérapeutique aux IEC a été suggérée par plusieurs études cliniques mais reste actuellement controversée, en particulier du fait de la pharmacodynamie complexe des IEC, faisant intervenir des voies de signalisations complexes.

Quelques travaux se sont également intéressés à certains effets secondaires des IEC, tels que la toux ou l'incidence d'angio-œdèmes bradykiniques. Selon certaines de ces études, l'incidence de la toux sous IEC pourrait être corrélée au génotype ACE DD ainsi qu'à certains polymorphismes des récepteurs aux bradykinines, tels que la protéine BK-2 (*Bradykinin Receptor 2*).

Nouveaux traitements à visée cardiovasculaire et applications potentielles de tests pharmacogénétiques

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), dabigatran, rivaroxaban et apixaban, constituent une alternative aux AVK particulièrement intéressante. Cependant, les risques majeurs des NACO sont similaires à ceux des AVK : risque hémorragique potentiellement grave en cas de surexposition et risque thrombotique en cas de sous-exposition au traitement. En 2012, la Commission de transparence a conclu à une «absence d'amélioration du service médical rendu» (ASMR niveau V) par rapport aux AVK dans l'indication de prévention de l'embolie systémique au cours de la fibrillation atriale. Sur le plan pharmacocinétique, il est intéressant de constater que les NACO sont tous substrats de la protéine d'efflux P-gp (P-glycoprotéine ou *Multidrug-Resistance Protein 1*, gène *ABCB1*) et/ou des CYP3A4/5. La P-gp participe à l'élimination de substances exogènes depuis le milieu intracellulaire, en particulier au niveau des cellules de l'intestin, du foie, du rein ou de la barrière hémato-

encéphalique. Le polymorphisme rs1045642 (c.3435C > T) du gène *ABCB1* est un SNP synonyme associé par un mécanisme non élucidé à une diminution importante d'activité de la P-gp. Ce variant fréquent dans la population générale pourrait être associé à une variabilité interindividuelle d'exposition aux NACO. Les CYP3A4 et 3A5, impliqués dans le métabolisme des NACO, ont, au même titre que les cytochromes P450 décrits précédemment, une activité génétiquement déterminée par la présence de SNP fréquents dans la population. La détection de certains polymorphismes sur ces gènes pourrait donc présenter une utilité pour anticiper ou expliquer un risque hémorragique accru chez les patients traités par NACO, mais cela reste à démontrer.

De façon similaire, l'ivabradine, le bosentan ou l'ambrisentan sont des molécules récentes indiquées respectivement dans le traitement de certaines formes d'angor ou d'HTAP et dont le profil pharmacocinétique pourrait être à l'origine d'une varia-

bilité interindividuelle de réponse. L'ivabradine présente en effet un métabolisme faisant intervenir exclusivement le CYP3A4 et conduisant au métabolite actif desméthyl-ivabradine. L'exposition à l'ivabradine est par ailleurs fortement influencée par les inhibiteurs puissants de ce cytochrome (azolés, ciclosporine, macrolides, antiprotéases), qui peuvent majorer les concentrations circulantes d'ivabradine d'un facteur 7 à 8. Le polymorphisme CYP3A4*22 (rs35599367, c.522-191C > T), retrouvé chez 5–10 % des individus caucasiens, est à l'origine d'une diminution importante de l'activité hépatique de cette enzyme. Ce SNP pourrait donc probablement moduler l'efficacité ou la toxicité du traitement. Le bosentan et l'ambrisentan sont également substrats des CYP3A4, 3A5, 2C19 et/ou 2C9 ainsi que de transporteurs tels que OATP1B1, tous caractérisés par une activité ou une expression génétiquement déterminées par des polymorphismes génétiques susceptibles de moduler la pharmacocinétique et la réponse à ces traitements.

Chapitre 25

Anticorps monoclonaux

Rédacteur : Y. Donazzolo¹ Relecteurs : T. Bejan-Angoulvant², D. Ternant²

¹Eurofins Optimed, Gières, ²Faculté de médecine de Tours

Points clés

Les anticorps monoclonaux sont des molécules protéiques de grande taille dirigées contre un antigène circulant ou un récepteur cellulaire. L'action sur un antigène circulant sera de le neutraliser. L'action sur un récepteur cellulaire sera de déclencher un effet agoniste, antagoniste, d'apoptose ou de cytolyse par l'intermédiaire d'effecteurs immunitaires.

Les cibles potentielles sont innombrables.

Leur administration se fait par voie parentérale. Leur absorption par voie sous-cutanée ou intramusculaire est très lente et variable. Leur élimination est également très longue. Elle se fait par catabolisme non spécifique des protéines, par fixation sur la cible ou par production d'anticorps dirigés contre la protéine.

La tolérance aux anticorps monoclonaux est liée à leur action sur la cible antigénique ainsi qu'à leur immunogénicité.

Dans le domaine cardiovasculaire, le contrôle de certaines hyperlipémies est l'une des voies de recherches les plus actives, afin de mieux prévenir les phénomènes d'athérosclérose et les accidents cardiovasculaires.

Rappels physiopathologiques

La plupart des médicaments utilisés aujourd'hui sont issus d'une synthèse chimique. Compte tenu de leur poids moléculaire, ces molécules sont dénommées « petites molécules ». D'autres produits thérapeutiques sont fabriqués en utilisant un

processus biologique, par exemple à partir de cellules sanguines, de cellules cancéreuses ou de bactéries. On les dénomme les « produits biologiques » (« *biologics* »).

Les vaccins ou les sérums — qui contiennent des anticorps spécifiques après immunisation d'un animal (sérum antitétanique, sérum antidiphthérique...) — sont des produits biologiques utilisés depuis longtemps.

Depuis une période plus récente, des protéines sont produites au moyen de recombinaisons d'ADN (ADN recombinant). Ces techniques de biotechnologie ont de multiples applications et ont permis, par exemple, de produire de l'insuline humaine ou des facteurs de croissance en intégrant des séquences d'ADN humain dans l'ADN de bactéries.

De même, en immunisant des animaux contre un antigène donné, puis en isolant ses lymphocytes B producteurs d'un anticorps spécifique et en les faisant fusionner avec des cellules tumorales immortelles, nous savons maintenant produire des anticorps dirigés spécifiquement contre cet antigène donné : il s'agit des anticorps monoclonaux. Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler et César Milstein ont reçu en 1984 le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur ce principe de production des anticorps monoclonaux. Depuis, des centaines d'anticorps monoclonaux ont été produits. Certains ont suivi le processus de développement d'un médicament et sont aujourd'hui en cours d'évaluation clinique ou déjà sur le marché.

La multiplicité des cibles potentielles et leur mode d'action fondé sur la relation antigène-anticorps permettent aux anticorps monoclonaux d'avoir une place à part dans la pharmacologie et la thérapeutique.

Structure des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux utilisés chez l'Homme sont des immunoglobulines généralement de type IgG. Ils possèdent tous une structure (figure 25.1) comportant :

- deux chaînes glycoprotéiques lourdes (*Heavy* ou H);
- deux chaînes glycoprotéiques légères (*Light* ou L).

Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures.

Ces quatre chaînes possèdent en outre des domaines constants (C) et des domaines variables (V) : un domaine variable (V_L) et un domaine constant (C_L) pour les chaînes légères L, un domaine variable (V_H) et trois domaines constants (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}) pour les chaînes lourdes H.

La partie variable de l'anticorps est responsable de la liaison avec l'antigène ou épitope ; les boucles situées à l'extrémité des parties variables constituent le site de reconnaissance de l'antigène et sont appelées domaines hypervariables, ou CDR (*Complementarity Determining Region*). La partie constante est responsable de la liaison avec des molécules appelées « effecteurs » qui participent à la réaction immunologique.

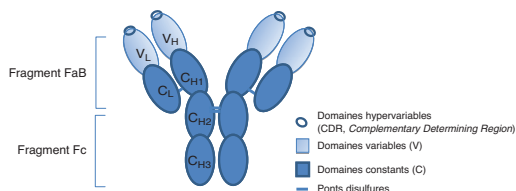


Figure 25.1. Structure d'un anticorps monoclonal.

Deux chaînes lourdes (H) et deux chaînes légères (L) sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Chaque chaîne comprend des domaines constants (C), variables (V) et hypervariables, définissant un fragment Fab (*antigen binding*) et un fragment Fc (cristallisable).

Un clivage enzymatique spécifique permet d'isoler différents fragments :

- le fragment Fab (*antigen binding*) : il a la même affinité pour l'antigène que l'anticorps complet ; le fragment Fab est formé de la chaîne légère en entier ($V_L + C_L$) et d'une partie de la chaîne lourde ($V_H + C_{H1}$) ;
- le fragment Fc (cristallisable) : il est le support des propriétés biologiques de l'immunoglobuline, en particulier sa capacité à être reconnue par des effecteurs de l'immunité ou à activer le complément ; il est constitué des fragments constants des chaînes lourdes ($C_{H2}-C_{H3}$) au-delà de la région charnière ; il ne reconnaît pas l'antigène.

Nomenclature

Les anticorps monoclonaux possèdent un nom terminé par la syllabe « -mab » (pour *Monoclonal AntiBody*).

Initialement, les anticorps étaient entièrement murins. Leur nom se terminait par les syllabes « -momab » ou « -mamab » (tableau 25.1).

Le premier anticorps monoclonal qui a été mis sur le marché en 1986 était le muromonab (ou muromomab), dirigé contre le récepteur CD3 des lymphocytes T et indiqué contre le rejet des greffes rénales.

Plus tard, afin de diminuer l'immunogénicité de ces anticorps, il a été possible de produire des anticorps monoclonaux comportant une partie variable murine et une partie constante humaine. Ces anticorps, dont le nom se termine par « -ximab », sont les anticorps monoclonaux chimériques.

Afin de réduire encore l'apparition des anticorps humains antihumains (HABA, *Human Anti-Human Antibodies*), les domaines variables ont ensuite pu être constitués de séquences humaines. Il s'agit des anticorps humanisés, dont seules les domaines hypervariables restent d'origine murine. Leur nom se termine par « -zumab ».

Enfin, des anticorps monoclonaux entièrement humains sont désormais disponibles. Leur nom se termine par « -mumab ».

Tableau 25.1. Nomenclature des anticorps monoclonaux selon l'espèce d'appartenance des parties constituantes.

	Murin	Chimérique	Humanisé	Humain
Parties constantes	Souris/rat	Homme	Homme	Homme
Parties variables	Souris/rat	Souris/rat	Homme	Homme
Parties hypervariables	Souris/rat	Souris/rat	Souris/rat	Homme
Nom	« -momab » « -mamab »	« -ximab »	« -zumab »	« -mumab »
Exemple	Muromomab Ibritumomab	Cétuximab Rituximab	Elotuzumab Bévacizumab	Daratumumab Panitumumab

Comme nous le verrons, le fait d'utiliser des séquences humaines a amélioré mais n'a pas fait complètement disparaître les phénomènes d'immunogénicité.

du récepteur ou un effet cytolytique par apoptose. Citons le cétuximab (Erbix[®]) qui bloque le récepteur EGF (*Epidermal Growth Factor*) à l'origine d'une multiplication cellulaire incontrôlée dans certains types de cancers.

Mécanisme d'action

L'anticorps monoclonal va se fixer par sa fraction Fab sur l'antigène contre lequel il est dirigé. Selon les événements secondaires à cette liaison, nous pouvons distinguer différents modes d'action (figure 25.2).

Des modes d'action « directs »

Cas 1

La portion Fab se lie à une molécule circulante qui est directement visée pour les effets qu'elle provoque. La liaison avec l'anticorps monoclonal inhibe alors son action par un mécanisme d'antagonisme non-compétitif. La molécule circulante est alors appelée « antigène soluble » et l'anticorps « anticorps neutralisant ». Par exemple, le bévacizumab (Avastin[®]) agit de cette manière en bloquant l'action du facteur de croissance endothélial vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF). De même, l'infliximab (Remicade[®]) empêche le TNF α de se fixer sur ses récepteurs.

Cas 2

L'antigène sur lequel se lie la portion Fab est un récepteur membranaire. L'action de la liaison de l'anticorps au récepteur peut alors être un blocage (effet antagoniste), une stimulation (effet agoniste)

Des modes d'action « indirects »

L'anticorps peut être indirectement à l'origine de la cytolyse d'une cellule particulière préalablement ciblée. L'anticorps est dirigé contre l'un de ses antigènes de surface, une protéine, un récepteur... C'est le cas par exemple du rituximab (MabThera[®]), qui se fixe spécifiquement sur l'antigène CD20 porté par certains lymphocytes B. Comme pour les cas précédents, la partie Fab spécifique va servir au ciblage de la cellule considérée et l'anticorps monoclonal va se fixer sur la cellule. En revanche, l'effet recherché n'est pas lié à cette fixation mais à la mise en jeu d'un effet cytolytique propre à la portion Fc.

Cette cytolyse est alors possible par deux voies : le système du complément (fraction C1q), ou le recrutement d'effecteurs cellulaires de l'immunité comme les macrophages ou les cellules *Natural Killer* (cellules NK) portant un récepteur Fc γ R (ou CD16).

Cas 3

L'action par recrutement de la fraction du complément C1q, ou CDC (*Complement-Dependent Cytotoxicity*). La voie dite « classique » du complément est activée par le complexe antigène-anticorps. La fixation de C1q sur Fc va déclencher une cascade d'activations de protéines, dont le résultat est la formation de C3-convertase puis de C5-convertase. La C5-convertase va permettre la

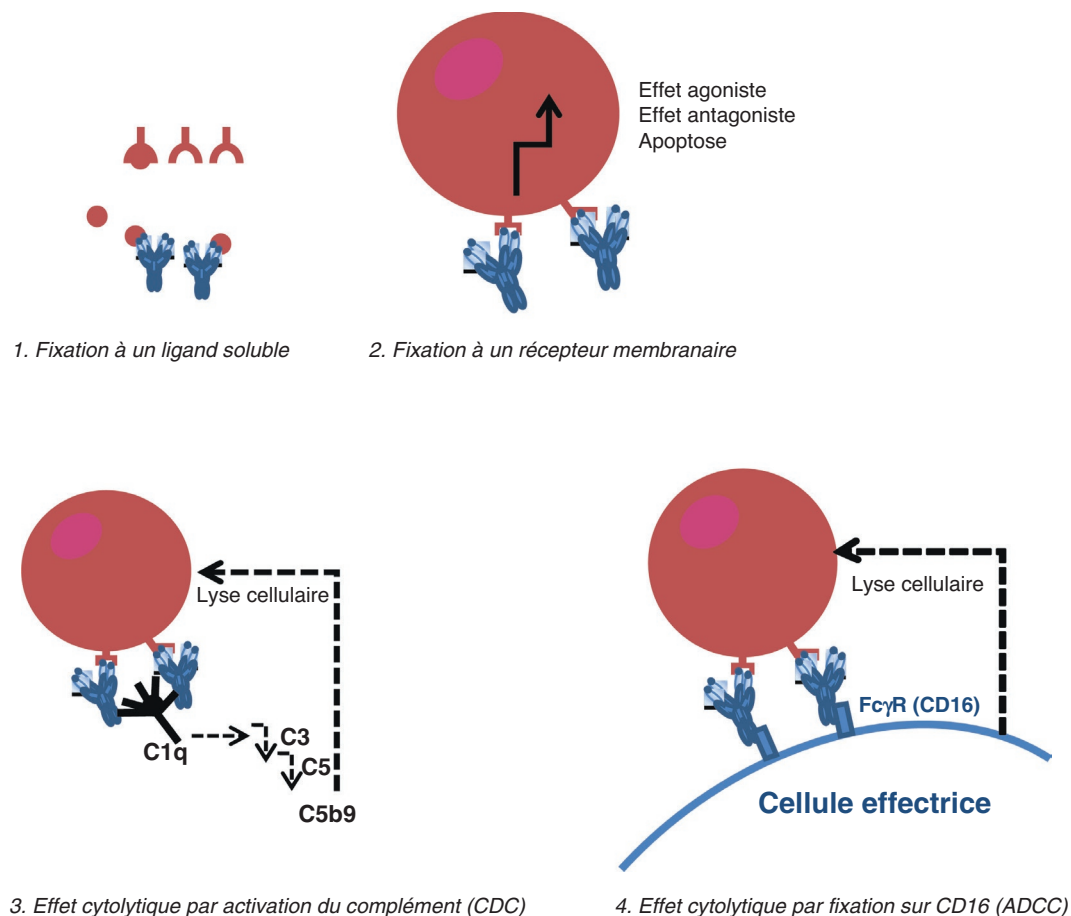


Figure 25.2. Mécanismes d'action d'un anticorps monoclonal.

1. Liaison à un antigène soluble qui n'atteint plus sa cible. 2. Liaison à un récepteur membranaire avec effet agoniste, antagoniste ou d'apoptose. 3. Effet cytolytique secondaire à l'activation de la voie classique du complément. 4. Effet cytolytique par fixation au récepteur FcγR (CD16) d'une cellule effectrice.

transformation de C5 en différentes fractions dont C5b-9, à l'origine de la lyse de la membrane cellulaire.

Cas 4

L'action par liaison sur un récepteur FcγR (ou CD16) d'un effecteur cellulaire, ou ADCC (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*). En effet, certaines cellules effectrices, comme les cellules *Natural Killer* (cellules NK) ou les macrophages, expriment la protéine de surface CD16, qui est un récepteur à Fc (FcγR). La fixation de l'anticorps à la cellule effectrice par l'intermédiaire du récepteur FcγR (ou CD16) va être à l'origine

de la libération de cytokines cytotoxiques par la cellule effectrice.

Autres modes d'action

Enfin, cette spécificité de cible des anticorps monoclonaux est également utilisée pour délivrer à un endroit précis :

- soit une petite molécule, une toxine, un cytostatique, qui sera responsable de l'activité pharmacologique du complexe « immunoconjugué » formé d'un anticorps « porteur » et d'une molécule active ;

- soit un isotope radioactif utilisé pour la destruction des cellules sur lesquelles se fixe l'anticorps ou en diagnostic, comme par exemple le complexe immunoconjugué formé par le technétium 99 et l'arcitumomab; cette utilisation d'immunoconjugués permet alors de concentrer le rayonnement radioactif sur le tissu tumoral.

Ces mécanismes d'action expliquent des notions importantes. Seuls les mécanismes cytolytiques sont spécifiques des anticorps monoclonaux et de leurs domaines Fab et Fc distincts (cas 3 et 4). Dans les deux premiers cas (cas 1 et 2), la portion Fc n'est pas impliquée; aussi certaines protéines peuvent-elles également avoir les mêmes mécanismes d'action sans avoir la structure complète des anticorps monoclonaux. Citons par exemple l'étanercept (Embrel®), un inhibiteur du TNF α , sur le marché depuis 1998, impliqué dans de nombreux processus inflammatoires chroniques. Il ne s'agit pas d'un anticorps monoclonal, mais d'une protéine de fusion entre une partie du récepteur soluble du TNF α (fraction p75) et d'un fragment Fc qui lui donne une demi-vie plus longue. Un autre exemple est celui du ranibizumab (Lucentis®), qui n'est constitué que d'un fragment Fab d'anticorps humanisé dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothélial A (VEGF-A); il bloque l'interaction de ce dernier avec ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales et empêche ainsi la prolifération des cellules endothéliales, la formation de néovaisseaux et l'augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui lui donne une indication dans le traitement de certaines formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique d'une protéine de 150 000 daltons est très différent de celui d'une petite molécule chimique classique de 300 ou 500 daltons.

Comme pour toute protéine, l'absorption de la chaîne protéique compète par voie digestive est

pratiquement impossible — la protéine étant transformée en éléments plus petits, acides aminés ou oligopeptides sous l'action des systèmes enzymes protéolytiques digestifs.

L'administration est donc possible par les voies intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Pour ces deux dernières voies, l'absorption est très lente et variable, avec un $T_{\max}$ atteint entre deux et dix jours et une fraction absorbée d'environ 60 à 70 %. La demi-vie d'élimination longue conférée par le fragment Fc justifie le rythme d'administration des anticorps monoclonaux, prescrits une fois par semaine ou une fois par mois (et non matin, midi et soir). Aujourd'hui, la plupart des anticorps présents sur le marché sont administrés par voie intraveineuse. Néanmoins, des formes sous-cutanées sont à l'étude pour plusieurs de ces anticorps (rituximab, bévacizumab, cétuximab...).

Contrairement aux petites molécules chimiques classiques, les anticorps monoclonaux ne subissent pas de métabolisme hépatique.

Dans le compartiment plasmatique, il faut imaginer cette structure de « grosse molécule » protéique, plus ou moins liée dans l'organisme à un antigène, lui-même plus ou moins présent en fonction de la pathologie. La quantité d'antigène présent dans l'organisme (masse antigénique) va ainsi déterminer la quantité d'anticorps libres circulant dans l'organisme.

Schématiquement, on peut distinguer trois voies d'élimination des anticorps monoclonaux de la circulation systémique :

- catabolisme non spécifique des protéines; ce mécanisme n'est pas saturable;
- fixation à l'antigène-cible sur un récepteur cellulaire ou formation de complexes immuns circulants : il s'agit ici d'une élimination liée à la cible ou « *target-mediated drug disposition* »; ce mécanisme est limité par la quantité disponible d'antigène-cible et est donc saturable;
- production d'anticorps spécifiques dirigés contre l'anticorps monoclonal, ou *Anti-Drug Antibodies* (ADA) : l'anticorps monoclonal, par sa nature protéique, peut en effet induire une réponse immune dirigée contre lui-même; cette immunogénicité est un facteur de perte d'efficacité par neutralisation et/ou augmentation de l'élimination de l'anticorps, et peut également

être à l'origine de problèmes de tolérance. Plusieurs études ont permis de montrer que le risque d'immunisation est plus important lorsque les concentrations d'anticorps monoclonal sont faibles, ce qui est notamment le cas lorsque la concentration présente d'antigène-cible est importante, c'est-à-dire lorsque l'activité de la maladie est importante. La concentration en anticorps monoclonal « libre » est alors faible et le risque d'immunisation plus important.

En outre, l'anticorps peut se fixer sur un récepteur membranaire particulier, le récepteur Fc néonatal ou FcRn. La fixation de l'anticorps à ce récepteur le protège en le détournant de la voie du catabolisme non spécifique. L'anticorps peut ainsi se retrouver plus tard de nouveau dans la circulation systémique. Ce mécanisme explique en partie la longue demi-vie d'élimination terminale des anticorps monoclonaux. En outre, aux concentrations habituellement actives en thérapeutique, le FcRn est excédentaire et ce mécanisme peut donc être considéré comme non saturable.

La combinaison de ces voies d'élimination de l'anticorps monoclonal rend la plupart du temps complexe la description de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Pour les doses d'anticorps faibles, l'élimination liée à la cible est prédominante. L'administration de doses plus élevées va permettre la saturation de ce mécanisme. L'élimination par les voies non saturables devient alors proportionnellement plus importante, ce qui se traduit par la diminution de la clairance apparente globale et par l'augmentation du temps de demi-vie d'élimination terminale. Contrairement au cas de la plupart des molécules classiques, la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux est donc parfois non linéaire (dans 25 à 30 % des cas environ).

Effets indésirables

Les effets indésirables des anticorps monoclonaux sont principalement de deux ordres :

- les effets liés à la cible : par exemple, le fait d'empêcher l'action du TNF α ou de certaines

cytokines peut favoriser l'apparition d'infections opportunistes. À l'inverse, l'effet agoniste de l'anticorps peut entraîner un syndrome de relargage de cytokines inflammatoires. Cette toxicité correspond ainsi à un effet pharmacologique exagéré qui peut être prévisible ;

- les effets immunologiques : à côté de réactions de type anaphylactique, certaines réactions sont possibles lorsque l'antigène-cible est présent dans un tissu sain. Mais le problème le plus fréquent est l'immunogénicité, c'est-à-dire la capacité de l'anticorps à induire une réaction immunitaire, tant pour ses conséquences en termes d'efficacité (non-réponse en cas de neutralisation de l'anticorps) que de tolérance (réactions lors de la perfusion, frissons, malaises...). L'utilisation des séquences humanisées puis complètement humaines a permis de réduire ce phénomène mais ne l'a pas fait disparaître, ce qui est probablement lié à la présence d'épitopes immunogènes sur les régions hypervariables de l'anticorps ou à la formation de néoantigènes, révélés par la formation des complexes antigène-CDR.

Il est à noter que certains effets indésirables ne sont pas facilement ou directement expliqués par l'action de l'anticorps sur sa cible ou par un effet immunologique (leucoencéphalopathie multifocale progressive et natalizumab, neutropénies retardées et rituximab...). Parfois, les effets indésirables permettent d'améliorer notre connaissance en révélant la présence de la cible au niveau d'un tissu (cardiopathies liées au trastuzumab expliquées par la présence de récepteurs ErbB2/HER2 au niveau des cardiomyocytes).

Évaluation clinique

Le développement clinique d'une molécule débute par une étude de première administration à l'homme. Le choix de la première dose est capital. Pour une molécule classique, ce choix est généralement fondé sur la connaissance de paramètres toxicologiques obtenus chez l'animal, et notamment la NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*). Il s'agit de la dose la plus forte à

laquelle a été exposée l'espèce la plus sensible sans qu'on observe d'effets toxiques. Cette dose est alors transformée en dose équivalente humaine en tenant compte de facteurs allométriques, puis réduite d'un facteur de sécurité supplémentaire.

En 2006, c'est cette méthode qui avait permis de déterminer la première dose de TGN1412, un anticorps superagoniste anti-CD28 destiné à activer la production de lymphocytes T chez certains patients porteurs d'hémopathies malignes. Le facteur de sécurité choisi était d'ailleurs élevé. Or, l'administration de cette dose chez six volontaires sains a conduit à une libération massive de cytokines inflammatoires et à une défaillance multiviscérale grave pour ces six volontaires. Cet accident a conduit à revoir la stratégie d'évaluation des risques lors de l'introduction chez l'Homme de molécules notamment biologiques, pour lesquelles les modèles animaux restent peu prédictifs des réactions humaines et dont le mécanisme d'action consiste en l'amplification d'un signal agoniste ou en l'induction d'un processus cytotoxique de type ADCC ou CDC.

Le concept de MABEL (*Minimum Anticipated Biological Effect Level*) a alors fait son apparition. Il s'agit non pas d'une donnée de toxicologie, mais d'une donnée d'activité biologique : c'est la dose la plus petite pour laquelle une activité pharmacodynamique a été observée dans les études précliniques. En utilisant le concept de MABEL, une dose 30 fois plus faible de TGN1412 aurait été choisie.

Une autre méthode de détermination de la première dose consiste à évaluer le pourcentage d'occupation des récepteurs-cible de l'anticorps (*Receptor Occupancy*). Dans le cas du TGN1412, la dose utilisée dérivée des données toxicologiques était de nature à occuper plus de 90 % des récepteurs. L'hypothèse d'une occupation de seulement 10 % des récepteurs CD28 présents à la surface des lymphocytes T aurait conduit à l'administration d'une dose de 100 fois inférieure.

Lors des études cliniques portant sur des anticorps monoclonaux, l'importance quantitative de la cible doit être prise en compte afin de pouvoir obtenir une évaluation correcte du comportement pharmacocinétique, de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie et de la relation concentration-toxicité.

Il faut donc garder à l'esprit que, du fait de leur spécificité de cibles humaines, il est parfois difficile de prévoir les effets pharmacologiques (thérapeutiques ou indésirables) des anticorps sur des modèles animaux. L'étude de ces effets chez l'Homme est donc essentielle, en prenant toutes les précautions nécessaires en termes de sécurité lors des différentes étapes du développement, puis en accordant une place importante à la recherche clinique et à la surveillance active de ces médicaments lorsqu'ils sont sur le marché.

Développements cliniques actuels et perspectives

C'est dans le domaine de l'oncologie que le développement des anticorps monoclonaux a été le plus important. En 2011, vingt-six anticorps monoclonaux étaient commercialisés en France : 38 % l'étaient dans le domaine de l'onco-hématologie, 13 % en dermatologie (psoriasis notamment), 10 % en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde notamment). Toutes les spécialités médicales se retrouvent dans les autres indications, des pathologies inflammatoires du système digestif aux pathologies neurodégénératives, de l'asthme ou des maladies métaboliques.

Pour les produits en développement, l'onco-hématologie représente toujours 45 % des produits et l'immunologie 14 %.

Dans le domaine cardiovasculaire, les travaux sur de nouveaux traitements destinés à diminuer le taux des lipides circulants sont parmi les sujets de recherche les plus importants, afin de mieux maîtriser les phénomènes d'athérosclérose et les accidents cardiovasculaires qui en découlent (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde).

Parmi les dizaines de cibles thérapeutiques en cours d'évaluation, la réduction des taux de LDL-cholestérol par la voie de la PCSK9 fait l'objet de travaux intensifs.

La protéine convertase subtilisin/kexin de type 9 (PCSK9) participe à la régulation des taux plasmatiques de LDL-cholestérol, en augmentant la dégradation du récepteur au LDL (LDL-R). Le blocage de PCSK9 augmente le nombre de récepteurs

LDL-R disponibles et permet ainsi une fixation plus importante de LDL-cholestérol circulant. Plusieurs études conduites avec deux anticorps monoclonaux actuellement en cours d'évaluation, l'évolocumab (AMG145) et le REGN727/SAR236553, ont ainsi permis de mettre en évidence une bonne évolution du LDL-cholestérol, dont les taux plasmatiques ont été réduits de 40 à 72 %, ainsi qu'une bonne tolérance générale. Même si l'évolution de ce biomarqueur, le LDL-cholestérol plasmatique, semble prometteuse, des études sont encore nécessaires pour évaluer l'intérêt de ces traitements à plus long terme, tant en matière d'efficacité sur les paramètres cardiovasculaires qu'en termes de tolérance et de sécurité.

Certains travaux chez l'animal ont permis de montrer l'intérêt d'un anticorps monoclonal dans la vasculopathie du greffon après transplantation cardiaque en ciblant la voie du OX40L, un membre de la famille des récepteurs au TNF α . Ces travaux suggèrent que le ciblage de OX40L par un anticorps monoclonal anti-OX40L pourrait éviter l'activation de certains lymphocytes T à l'origine de cette vasculopathie.

D'autres travaux ont montré que l'IL-17, une cytokine pro-inflammatoire, pouvait jouer un rôle important dans la physiopathologie de certaines myocardites et que l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-IL-17 pourrait être une voie intéressante pour en limiter les effets.

De même, certains travaux portant sur des cellules aortiques de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par certolizumab, un anticorps anti-TNF α , pourraient suggérer une voie utile dans la prévention de phénomènes d'athérosclérose accélérée et de dégradation des fonctions cardiovasculaires fréquemment notés chez ces patients et pouvant être en lien avec des taux circulants élevés de cytokines pro-inflammatoires. Le canakinumab, dirigé contre l'interleukine IL-1 β est également en cours d'investigation dans les mêmes indications cardiovasculaires.

Conclusion

Les possibilités thérapeutiques des anticorps monoclonaux sont immenses. Ces traitements innovants ont, depuis quelques années, représenté une révolution dans le traitement de certains cancers ou de certaines pathologies inflammatoires chroniques, comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn. Dans le domaine cardiovasculaire, les travaux sont plus récents mais la poursuite de l'identification précise des cibles et la conduite d'études pertinentes portant sur l'évaluation de l'intérêt des concepts et du profil de tolérance permettront sans doute d'apporter de grands services aux patients.

Chapitre 26

Nouvelles classes pharmacologiques

Rédacteurs : J. Bellien¹, V. Richard¹, L. Monassier², T. Bejan-Angoulvant³, D. Angoulvant³

¹Faculté de médecine de Rouen, ²Faculté de médecine de Strasbourg, ³Faculté de médecine de Tours

Points clés

De nouvelles classes pharmacologiques sont actuellement en développement pour le traitement des maladies cardiométaboliques :

- parmi celles-ci, les inhibiteurs de la PTP1B et de la sEH devraient permettre de restaurer la biodisponibilité de facteurs protecteurs, le NO et les EET, synthétisés par l'endothélium vasculaire et dont le déficit contribue de façon majeure au développement de l'athérosclérose et des complications ischémiques de ces maladies. Ces nouveaux agents pharmacologiques possèdent des propriétés antihypertensives et hypoglycémiantes associées à des effets protecteurs sur l'atteinte d'organes cibles lors du diabète et de l'hypertension artérielle. Leur développement clinique vient de débiter ;
- les gliflozines sont des antidiabétiques favorisant la fuite urinaire du glucose en inhibant sa réabsorption dans le tube contourné proximal du néphron par blocage sélectif de SGLT2 ; ils permettent de réduire l'hyperglycémie et l'HbA1c tout en favorisant la perte de poids. Cette pharmacodynamie devrait permettre de les associer très prochainement à la metformine ou à des insulinosécréteurs ;
- les inhibiteurs de PCSK9 diminuent la dégradation des récepteurs du LDL-cholestérol. Ceci entraîne une augmentation de la clairance du LDL-cholestérol circulant, diminuant ainsi sa concentration sanguine ;

Médicaments de la protection endothéliale : exemple des inhibiteurs de la PTP1B et de la sEH

L'endothélium

L'endothélium est une fine couche cellulaire qui tapisse la surface interne de tous les vaisseaux sanguins. Il joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire, notamment par la libération de différents facteurs vasoactifs. Parmi ces facteurs, le monoxyde d'azote (NO) et les acides époxyeicosatriénoïques (EET) possèdent de nombreuses propriétés cardiovasculaires protectrices (figure 26.1). En effet, ce sont des facteurs vasodilatateurs également impliqués dans la régulation des processus d'inflammation et des phénomènes d'agrégation plaquettaire et de coagulation. La biodisponibilité de ces facteurs est généralement diminuée de façon précoce chez les sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et cette altération participe au développement de l'athérosclérose et à la survenue des accidents ischémiques qui émaillent l'évolution de nombreuses maladies telles que l'hypertension

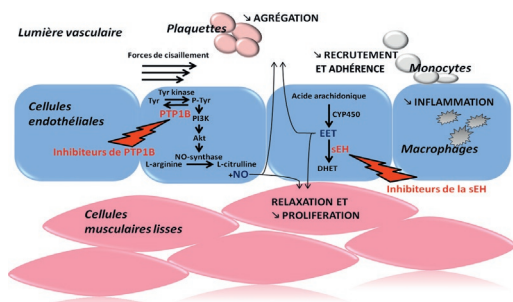


Figure 26.1. Synthèse du NO et des EET par les cellules endothéliales en réponse à l'augmentation des forces de cisaillement (liée à l'augmentation du débit sanguin). Principaux effets et mode d'action des inhibiteurs de la PTP1B et de la sEH.

artérielle ou le diabète. La restauration de leur biodisponibilité constitue une cible pharmacologique d'intérêt pour la prise en charge des complications cardiovasculaires de ces pathologies.

Concernant le NO, il existe actuellement deux classes pharmacologiques commercialisées : les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5, empêchant la dégradation du GMPc, second messager du NO, et plus récemment les activateurs de la guanylate cyclase, produisant le GMPc (présentés dans le chapitre 15). Une autre approche actuellement en développement repose sur l'inhibition de la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), régulant de façon négative la synthèse du NO. Concernant les EET, l'approche principale en développement consiste à empêcher leur dégradation par l'époxyde hydrolase soluble (sEH).

Inhibiteurs de la PTP1B

Rôle de la PTP1B

La PTP1B fait partie d'une classe d'enzymes dont la propriété principale est, comme son nom l'indique, de déphosphoryler les résidus tyrosine des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK). Ces récepteurs, par exemple ceux de l'insuline ou des facteurs de croissance, subissent lors de leur stimulation un changement de conformation à l'origine d'une autophosphorylation de résidus tyrosine intracellulaires, indispensable à la transduction du signal.

Ainsi, la déphosphorylation induite par la PTP1B correspond à une régulation négative du signal dépendant des RTK. Ce mécanisme a été bien caractérisé dans le contexte de la réponse à l'insuline, dont la transduction du signal nécessite une inactivation oxydative transitoire de la PTP1B. On doit donc considérer dans ce contexte que l'activité de la PTP1B s'oppose à la signalisation insulinaire. De fait, il est connu depuis déjà un certain nombre d'années que les souris génétiquement déficientes en PTP1B ont une insulinosensibilité augmentée, ce qui a introduit le concept du traitement de l'insulinorésistance par des inhibiteurs de cette enzyme. De façon importante, ces souris sont également plus minces et développent moins d'obésité lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en graisse, principalement *via* une augmentation de la signalisation de la leptine, dont les récepteurs sont également déphosphorylés par la PTP1B.

Sur le plan cardiovasculaire, il faut surtout noter que la NO-synthase endothéliale (NOS_e), enzyme responsable de la production endothéliale du NO, est régulée principalement par des voies de phosphorylation dépendant en particulier de la voie PI3K/Akt (figure 26.1). Si ces phosphorylations concernent essentiellement des résidus sérine, les voies de transduction endothéliale en amont de la PI3K impliquent des phosphorylations de différentes protéines sur des résidus tyrosine. C'est tout particulièrement le cas pour la stimulation de la NOS_e induite par les forces de cisaillement exercées par le flux sanguin, principal stimulus de la production de NO. Des données récentes suggèrent en effet que la déficience génétique en PTP1B permet de contrer les altérations de phosphorylation de NOS_e et de restaurer la production de NO dans différentes pathologies cardiovasculaires. Ainsi, en plus d'être une cible de l'insulinorésistance, le blocage de la PTP1B pourrait également constituer une cible d'intérêt dans les maladies cardiovasculaires, où l'altération de la production de NO joue un rôle majeur.

Effets des inhibiteurs de la PTP1B

Sur la base des données précédentes, la première indication évoquée pour les inhibiteurs de PTP1B

(iPTP1B) a été le traitement de l'insulinorésistance. Cependant, plusieurs études récentes chez l'animal rapportent des résultats encourageants dans les pathologies cardiovasculaires, en particulier l'insuffisance cardiaque. Dans cette pathologie, les iPTP1B restaurent *in vitro* les réponses artérielles dilatatrices dépendant du NO et cet effet est retrouvé après traitement chronique *in vivo*. Cet effet endothélial est associé à une diminution du remodelage et de la dysfonction ventriculaire gauche, ce qui suggère que ces inhibiteurs pourraient constituer un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque. Cet effet de réversion de la dysfonction cardiaque est retrouvé après infarctus du myocarde, mais aussi durant le vieillissement, lors d'un choc septique ou encore dans un contexte de cardiopathie induite par un régime riche en graisse. Un tel effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque apparaît majoritairement lié à l'amélioration de la fonction endothéliale, dans la mesure où la dysfonction endothéliale est reconnue comme un facteur aggravant de l'insuffisance cardiaque. Cependant, d'autres propriétés des iPTP1B pourraient participer à cet effet, par exemple l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, mais aussi une amélioration de la perfusion cardiaque consécutive à une stimulation de l'angiogenèse coronaire. En effet, dans la mesure où la PTP1B déphosphoryle les RTK aux facteurs de croissance, l'inhibition de PTP1B augmente dans l'insuffisance cardiaque post-infarctus les réponses induites par les facteurs de croissance proangiogéniques tels que le VEGF et, dans cette pathologie, la thérapie fondée sur l'administration locale de facteurs de croissance proangiogéniques diminue l'insuffisance cardiaque.

Cependant, si à ce stade les données précliniques sont convaincantes, il n'existe à ce jour aucune preuve de l'efficacité clinique des iPTP1B en tant que protecteurs endothéliaux, et *a fortiori*, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, du fait de l'absence d'inhibiteurs disponibles chez l'Homme. Les résultats des divers essais de phase I en cours avec des molécules candidates permettront peut-être d'étendre le concept de l'inhibition de PTP1B aux pathologies cardiovasculaires chez l'Homme. Il conviendra cependant de porter une attention toute particulière aux conséquences de ce blocage sur les mécanismes régulés par les

facteurs de croissance, tout particulièrement la tumorigénèse et l'angiogenèse tumorale, même si les données précliniques dans ce domaine sont plutôt rassurantes.

Inhibiteurs de l'époxyde hydrolase soluble (sEH)

Les EET sont des médiateurs lipidiques synthétisés notamment au niveau de l'endothélium vasculaire en réponse à l'augmentation des forces de cisaillement par l'action de cytochromes P450 de type époxygénase sur l'acide arachidonique. Après leur synthèse, les EET sont soit stockés dans les phospholipides membranaires, constituant un réservoir à partir duquel les EET peuvent être rapidement libérés pour exercer leur action, soit ils sont rapidement métabolisés par une enzyme, la sEH, en acides dihydroxyecosatriénoïques (DHET), biologiquement moins actifs (figure 26.1).

Principe général de l'inhibition de la sEH

La sEH est une enzyme retrouvée de façon ubiquitaire dans l'organisme. Elle est exprimée dans la paroi vasculaire au niveau des cellules endothéliales et musculaires lisses, mais également dans certaines cellules circulantes telles que les monocytes et les lymphocytes. La sEH catalyse la conversion des EET, mais également d'autres époxydes d'acides gras, notamment des dérivés des oméga-3 ou oméga-6, ayant également des propriétés cardiovasculaires protectrices.

Une élévation de l'expression ou de l'activité de la sEH a pu être montrée dans différentes conditions physiopathologiques, hypertension artérielle et diabète, entraînant une baisse de la biodisponibilité des EET. Ainsi, l'inhibition de la sEH est apparue comme une cible pharmacologique d'intérêt et plusieurs générations d'inhibiteurs ont été développées depuis le début des années 2000.

Effets des inhibiteurs de la sEH en développement préclinique

Grâce à l'amélioration des propriétés physico-chimiques des inhibiteurs de la sEH, permettant

leur administration par voie orale, il a pu être montré dans différents modèles murins que ces agents possèdent une action antihypertensive. Cette action est majoritairement liée à la baisse des résistances périphériques, mais également à la diminution de la réabsorption sodée induite par les EET. De plus, indépendamment de cet effet antihypertenseur, les inhibiteurs de la sEH permettent de limiter l'atteinte des organes cibles, cœur, reins, vaisseaux et cerveau, dans des modèles animaux d'hypertension artérielle.

D'autre part, il a été montré que les inhibiteurs de la sEH possédaient également un effet hypoglycémiant dans différents modèles animaux de diabète. Cette baisse de la glycémie est due à une meilleure mise à disposition du glucose aux tissus musculaires périphériques, liée à l'effet vasodilatateur des EET, à une potentialisation de la libération d'insuline par les cellules β -pancréatiques et, dans certains modèles, à une amélioration de la sensibilité à l'insuline de ces tissus par les EET. Ces propriétés antihypertensives et antidiabétiques associées à la prévention de l'atteinte d'organes cibles ont justifié la conduite des premiers essais cliniques sur ces nouvelles molécules.

Produits en développement et résultats cliniques

Deux molécules sont entrées en développement clinique (figure 26.2). La première molécule à avoir été testée par une start-up américaine (*Arete Therapeutics*) est l'AR9281 ou AEPU, mais son développement a été arrêté en phase 2. On peut néanmoins retenir que la tolérance dans la phase 1 a été bonne, mais il s'est avéré nécessaire de répéter l'administration orale deux à trois fois par jour afin d'obtenir des concentrations plasmatiques suffisamment élevées pour maintenir une concentration inhibitrice de la sEH efficace sur 24 heures. Les résultats négatifs de la phase 2, réalisée chez des patients hypertendus insulino-résistants, n'ont jamais été publiés. Il est difficile de savoir si cet échec est dû aux caractéristiques pharmacocinétiques défavorables ou à l'effet inconstant des inhibiteurs de la sEH sur l'amélioration de l'insulinosensibilité, déjà observés chez l'animal.

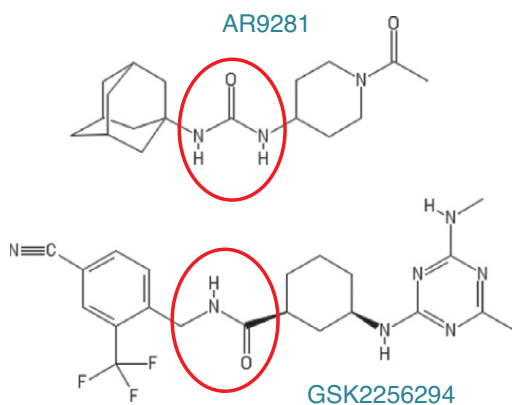


Figure 26.2. L'AR9281 et le GSK2256294 sont les deux premières molécules inhibitrices de la sEH testées chez l'homme.

Le cercle rouge indique le pharmacophore central responsable de l'inhibition de la sEH.

Deux études de phase 1 viennent de débiter en Angleterre avec la seconde molécule, le GSK2256294 (GlaxoSmithKline). Le premier essai est réalisé, en administration unique et/ou répétée, chez des volontaires sains mais également des sujets modérément obèses et fumeurs. En effet, l'effet anti-inflammatoire puissant des inhibiteurs de la sEH pourrait également être particulièrement intéressant dans les bronchopneumopathies. En plus de la sécurité d'emploi, de très nombreux paramètres pharmacodynamiques seront évalués lors de cet essai, en particulier une évaluation de la fonction endothéliale. Le deuxième essai vise à déterminer l'impact du sexe et de l'âge sur la tolérance et les caractéristiques pharmacocinétiques du GSK2256294.

Sécurité à long terme

Les premières phases des essais cliniques débutant à peine, le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de la sEH est encore loin d'être évalué. Le problème majeur qui pourrait être rencontré avec ces nouvelles molécules est la potentialisation du développement tumoral chez les personnes prédisposées, du fait des propriétés proangiogéniques des EET. Cependant, les résultats obtenus chez l'animal laissent suggérer que cette potentialisation est contrebalancée à la fois par le puissant effet anti-inflammatoire des EET, qui pourrait être bénéfique

dans certains cancers, et par l'augmentation de la biodisponibilité d'autres époxydes dérivés des oméga-3 qui, eux, sont antiangiogéniques.

Nouvelles approches dans les maladies métaboliques : exemples des inhibiteurs de SGLT2 et de PCSK9

Inhibiteurs de SGLT2

Cette stratégie constitue une option complètement nouvelle dans la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2, tant sur le plan de l'organe cible que sur celui des effets biologiques obtenus. Ils sont les premiers médicaments du diabète dont le mode d'action conduit directement à une augmentation de la glycosurie, cette dernière constituant même un marqueur de la réponse au traitement.

Actuellement, la prise en charge repose sur trois stratégies pharmacologiques : la réduction de la résorption digestive du glucose (inhibiteurs des α -glucosidases), la stimulation de la sécrétion pancréatique de l'insuline par les inhibiteurs des canaux potassiques ATP-dépendants (sulfamides et répaglinide) et par les activateurs directs (exénatide, liraglutide...) ou indirects (sitagliptine, vildagliptine...) des récepteurs du *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) et, finalement, sur la sensibilisation des tissus périphériques aux effets de l'insuline qui ne repose plus, en France, que sur la metformine — en effet, les « glitazones », qui présentaient un puissant effet insulinosensibilisant dans le tissu adipeux, ont été suspendues ou retirées du marché pour divers effets indésirables. Ainsi, contrairement à ce que nous pensions il y a encore quelques années, il nous faut des antidiabétiques de modes d'action complémentaires à ceux dont nous disposons actuellement.

Principe général de l'inhibition de SGLT2

Dans l'organisme, le glucose emprunte deux types de transporteurs pour entrer dans nos cellules et franchir les barrières biologiques, les transporteurs

du glucose (GLUT) et les cotransporteurs sodium/glucose (SGLT, *Sodium Glucose Cotransporter*). Les SGLT sont au nombre de deux (SGLT1 et SGLT2). Les SGLT1 ont une expression assez diffuse, puisqu'on les trouve en grande quantité dans l'intestin mais aussi dans le cerveau, les muscles cardiaques et squelettiques, le foie et le rein. Au contraire, les SGLT2 sont exprimés exclusivement au pôle apical des cellules du tube contourné proximal du néphron.

Les SGLT2 assurent une activité de symport, puisqu'ils utilisent le gradient électrochimique du sodium généré par la Na^+/K^+ -ATPase du pôle basal pour transporter le glucose dans le même sens (réabsorption). Ils sont impliqués dans 90 % de la réabsorption rénale du glucose (10 % pour SGLT1). Ce rôle est majeur, puisqu'on considère que 140 à 180 g de glucose sont ultrafiltrés chaque jour et doivent donc être réabsorbés (figure 26.3). Cette réabsorption est d'autant plus importante que l'ultrafiltration est elle-même élevée. En effet, on a pu montrer une augmentation des ARNm codant SGLT2 dans le rein des diabétiques. Au contraire, chez l'insuffisant rénal, l'ultrafiltration diminue, réduisant en parallèle le niveau de réabsorption. Cette notion est importante, car pouvant expliquer une perte ou une moindre efficacité des inhibiteurs de SGLT2 chez le diabétique insuffisant rénal.

Gliflozines

Ce sont des molécules amphiphiles, analogues structurales d'un flavonoïde naturel extrait notamment

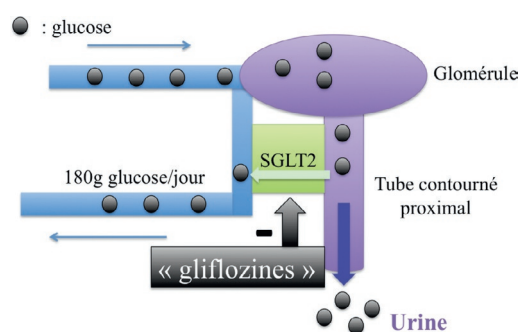


Figure 26.3. Les gliflozines réduisent la réabsorption tubulaire du glucose dans le tube contourné proximal en bloquant sélectivement SGLT2.

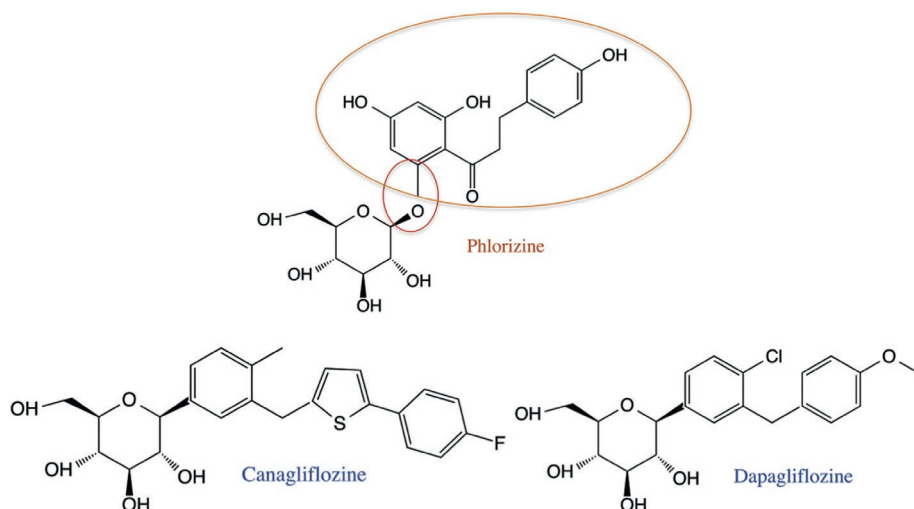


Figure 26.4. De la phlorizine de l'écorce du pommier aux gliflozines. La canagliflozine et la dapagliflozine sont deux chefs de file de la famille.

Les cercles de couleur indiquent les zones modifiées chimiquement dans la molécule de phlorizine.

de l'écorce du pommier, la phlorizine ou phloridzine (figure 26.4). En plus d'être un inhibiteur non sélectif des deux SGLT (IC_{50} SGLT2/SGLT1 = 6), cette molécule présente une partie hydrophile O-glycosidique reliée à une structure hydrophobe par une liaison glycosidique, lui conférant une faible biodisponibilité orale.

Tous les analogues structuraux actuellement en développement clinique sont identifiables par leur suffixe « -gliflozine » (dapagliflozine, ipragliflozine, kanagliflozine, empagliflozine, etc.) et ont perdu cette liaison glycosidique, les autres modifications portant sur la structure hydrophobe (introduction d'atomes de chlore, de fluor ou d'un cycle soufré). Ces produits apparaissent très sélectifs pour SGLT2 par rapport à SGLT1 ($\times 250$ pour la canagliflozine à $\times 3000$ pour la tofogliflozine) et résistent à l'hydrolyse intestinale suite à leur administration orale.

Produits en développement et résultats cliniques

Les résultats des études précliniques menées chez des rongeurs diabétiques ont été tout à fait positifs puisque les gliflozines augmentent la glycosurie d'une manière dépendant de la dose avec une baisse parallèle de la glycémie. Ces effets, portant purement sur la fuite urinaire du glucose, sont logiquement associés à une réduction de l'HbA1c

mais aussi à une récupération de la sensibilité tissulaire périphérique aux effets de l'insuline. Plusieurs molécules ont donc été mises en développement clinique avec des fortunes diverses.

La sergliflozine et la remogliflozine (GSK) ont vu leur développement arrêté. La canagliflozine (Invokana®, Janssen Pharmaceutical) a été approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis en mars 2013 et sa demande d'AMM européenne est en cours. La demande pour la dapagliflozine (Forxiga®, BMS, AZ) a été rejetée par la FDA en janvier 2012 (risque de cancers de vessie et du sein), mais elle dispose d'une AMM européenne depuis avril 2012 permettant sa commercialisation au Royaume-Uni et en Allemagne. L'empagliflozine (Boehringer Ingelheim, E. Lilly) est en phase 3 de développement, de même que la tofogliflozine (Roche Chugai) au Japon.

Sécurité à long terme

Le rapport bénéfice/risque tel qu'obtenu dans les essais cliniques est résumé dans le tableau 26.1. Il est évident que, comme toute classe nouvelle, les « gliflozines » devront être particulièrement surveillées et le signal donné par la dapagliflozine doit constituer une alerte, sans qu'il soit possible de prédire si ce risque existe aussi avec les autres molécules de la famille.

Tableau 26.1 Analyse synthétique du rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de SGLT2.

Bénéfices	Risques
Baisse de la glycémie sans hypoglycémie	Infections génito-urinaires
Baisse de l'HbA1c (– 0,5 à – 0,9 %)	Polyurie, pollakiurie
Baisse du poids et de la masse grasse	Hypotension
Baisse de la pression artérielle (effet osmotique)	Cancers du sein, de la vessie (dapagliflozine ?)
Augmentation de la fonction β -pancréatique	
Baisse de la résistance à l'insuline	
Baisse de la stéatose hépatique	

Inhibiteurs de PCSK9

L'inhibition de PCSK9 (proprotéine convertase subtilisin/kexin type 9) est une nouvelle stratégie pharmacologique prometteuse dans le traitement des hypercholestérolémies à LDL-cholestérol. PCSK9 est une protéine circulante qui favorise la dégradation des récepteurs au LDL (LDL-R) diminuant ainsi leur turn-over à la surface des hépatocytes. Son rôle a été mis en évidence après l'observation de sujets ayant un « gain de fonction » de PCSK9 sans mutation du LDL-R ou du gène de l'Apo-B, résultant en une hypercholestérolémie familiale autosomique dominante. Chez ces patients, le nombre de LDL-R était spontanément très faible en raison d'une hyperdégradation. À l'inverse, il a été observé des sujets ayant une « perte de fonction » de PCSK9 présentant spontanément des concentrations très faibles de LDL-cholestérol.

Stratégie d'inhibition de PCSK9

Lorsque PCSK9 est internalisée avec le complexe LDL-R/LDL-cholestérol, ce dernier est dégradé dans l'appareil lysosomal des hépatocytes, empêchant le recyclage du LDL-R à la surface membranaire (figure 26.5). Le blocage de PCSK9, par un anticorps monoclonal par exemple, empêche sa fixation sur le complexe LDL-R/LDL-cholestérol. Le LDL-R est ainsi recyclé à la surface membranaire, ce qui permet d'augmenter la clairance du

LDL-cholestérol par son récepteur. Des études précliniques suggèrent également un rôle de PCSK9 dans l'accélération des phénomènes d'athérosclérose, indépendamment de son action sur le LDL-R.

Plusieurs stratégies d'inhibition de PCSK9 ont été développées ces dernières années et actuellement trois anticorps monoclonaux sont évalués dans des essais de phase 3. Certaines visent à diminuer la biosynthèse de PCSK9 en utilisant des oligonucléotides anti-sens ou des siRNA (*small interfering RNA*). Il a également été proposé des inhibiteurs du processus de maturation de PCSK9 dans le réticulum endoplasmique. Enfin, la stratégie la plus avancée vise à bloquer le site de liaison entre PCSK9 et le LDL-R en utilisant soit des petites molécules soit des anticorps monoclonaux.

Anticorps monoclonaux inhibiteurs de PCSK9

Il existe des données cliniques concernant trois anticorps monoclonaux thérapeutiques bloquant la liaison de PCSK9 sur le LDL-R : l'évolocumab (AMG 145) développé par Amgen, l'alirocumab (SAR236553/REGN727) développé par Sanofi/Regeneron et le bococizumab (RN316/PF04950615) développé par Pfizer/Rinat. Les deux premiers sont des anticorps totalement humains, le troisième étant un anticorps humanisé. D'autres anticorps monoclonaux ou des petites molécules visant à bloquer le site de liaison entre PCSK9 et le LDL-R sont en cours de développement (en phase préclinique pour la plupart).

Données cliniques

Tous les essais de phase 1 et 2 ont montré des diminutions significatives du LDL-cholestérol de 40 à 70 % chez les patients porteurs d'hypercholestérolémies avec ou sans statine associée. Les profils de tolérance étaient rassurants sur des suivis de huit à douze semaines, les seuls effets indésirables rapportés étant des réactions cutanées aux points d'injection et un cas de vascularite cutanée leucocytoclastique. De faibles titres d'anticorps anti-alirocumab et evolocumab ont été détectés chez certains patients.

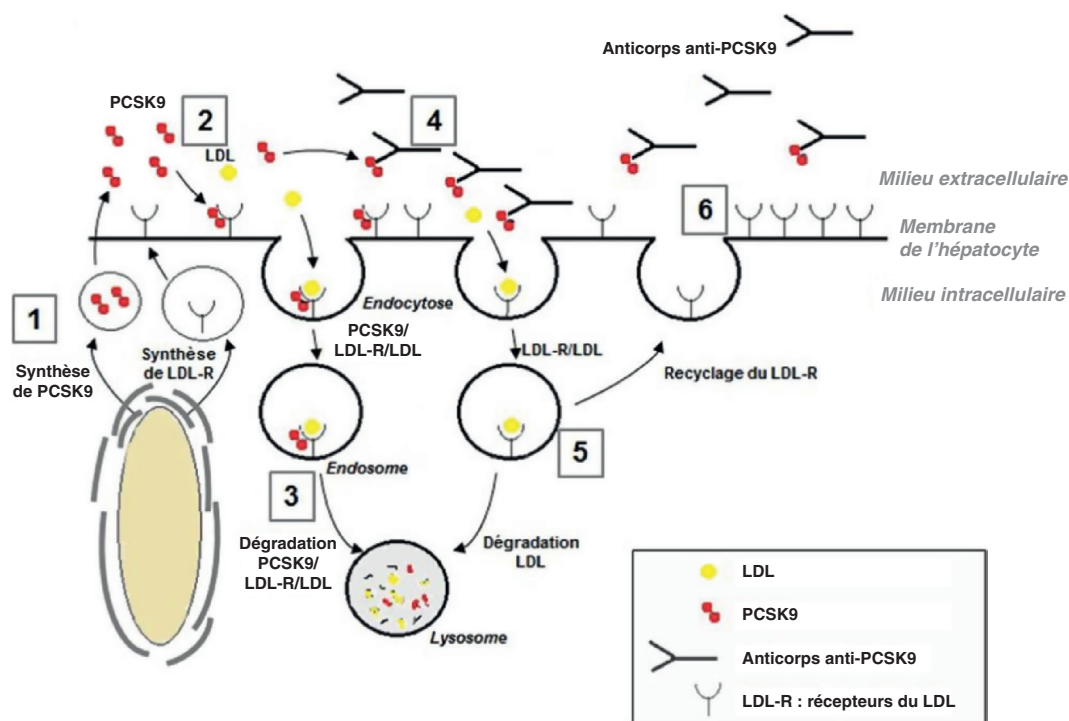


Figure 26.5. Représentation schématique du rôle de PCSK9 et de l'effet des anticorps anti-PCSK9.

1. La PCSK9 sous forme soluble et les récepteurs du LDL (LDL-R) sont synthétisés par les hépatocytes. Les LDL-R sont exprimés à la surface de la membrane cellulaire; PCSK9 est excrétée dans la circulation. 2. Une molécule de LDL se fixe sur un LDL-R qui est associé à une protéine PCSK9. Le complexe PCSK9/LDL-R/LDL est internalisé dans l'hépatocyte par endocytose. 3. Le complexe PCSK9/LDL-R/LDL est détruit dans un lysosome. 4. Un anticorps anti-PCSK9 se lie à la PCSK9, empêchant sa fixation aux LDL-R. 5. Le complexe LDL-R/LDL est internalisé dans l'hépatocyte par endocytose. Le complexe LDL-R/LDL est dissocié et la molécule de LDL est détruite dans un lysosome, tandis que le LDL-R est recyclé vers la membrane hépatocytaire. 6. L'inhibition de PCSK9 augmente le nombre de LDL-R à la surface de l'hépatocyte.

Outre une diminution dose-dépendante du LDL-cholestérol, il a été observé une diminution de l'Apo-B, du non-HDL-cholestérol et de la Lp(a).

Il n'y a actuellement pas de donnée de morbi-mortalité ou de tolérance à long terme. Plusieurs essais cliniques de phase 3 contre placebo évaluant ces anticorps administrés par voie sous-cutanée toutes les deux à quatre semaines en association aux statines chez des patients à haut risque cardiovasculaire sont en cours : l'étude FOURIER (évolocumab, Amgen, 22 500 patients), l'étude ODYSSEY (alirocumab, Sanofi/Regeneron, 18 000 patients) et les études SPIRE 1 et 2 (bococizumab, RN316/PF-04950615, Pfizer, 12 000 et 6 300 patients). D'autres études chez des patients intolérants aux

statines ou ayant une hypercholestérolémie familiale sévère (évolocumab) sont également en cours.

Conclusion

La PCSK9 joue un rôle central dans le métabolisme du cholestérol. En augmentant la dégradation du LDL-R des hépatocytes, PCSK9 favorise l'hypercholestérolémie. Parmi les inhibiteurs de PCSK9 en cours de développement, les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 apparaissent les plus prometteurs. Ces nouveaux traitements pourraient être au cœur des nouvelles stratégies thérapeutiques hypolipémiantes visant à réduire le risque cardiovasculaire. Ils représenteront également une alternative possible chez les patients intolérants aux statines.